



Facultad de Ciencias
Departamento de Química Orgánica

*Estructuras dendriméricas basadas en calixarenos:
Síntesis y estudio de sus propiedades de
fotoisomerización y de complejación*

Directores:

Dr. Javier de Mendoza Sans

Dra. Pilar Prados Hernando

Memoria que presenta
M^a de los Hitos Galán Montano
Para optar al grado de
Doctora en Ciencias Químicas

Madrid 2008

**“Hay una fuerza motriz más poderosa que el
vapor, la electricidad y la energía atómica:
la voluntad”**

Albert Einstein.

Agradecimientos

Esta memoria ha sido realizada en el Departamento de Química Orgánica de la Universidad Autónoma de Madrid, bajo la dirección de los profesores Pilar Prados Hernando y Javier de Mendoza Sans, a quienes quiero agradecer la oportunidad que me han brindado incorporándome a su grupo de trabajo y transmitiéndome sus conocimientos y entusiasmo por la química.

Este trabajo no habría sido posible sin la ayuda desinteresada de un gran número de personas y entidades, a las que les estoy muy agradecida.

Al Departamento de Química Orgánica de la Universidad Autónoma de Madrid por haber ofrecido sus medios para la consecución de esta tesis. Y al equipo de los laboratorios de masas, cromatografía, RMN y rayos-X del SIIdI de la Universidad Autónoma de Madrid por los esfuerzos realizados en los análisis de muchas de las muestras.

Al Institut Català d'Investigació Química (ICIQ) por dejarme usar sus instalaciones y aparatos cuando lo necesité y en particular a tres personas Enrique Cequier, Kerman Gómez y Pablo Ballester, que se volcaron en mis estudios.

Al Ministerio de Educación, Cultura y Deporte por la concesión de la beca FPU gracias a la cual pude llevar a cabo mis estudios de postgrado. También me gustaría agradecer a la Unión Europea por la financiación recibida para la finalización de esta tesis, dentro del proyecto EUROPART.

Los años invertidos en la realización de esta Tesis me ha permitido aprender muchísimas cosas e introducirme en el mundo de la ciencia. Pero en este último y difícil año de trabajo además he aprendido a valorar más la ayuda, compañía y cariño de todos los compañeros con los que he trabajado, sin los que el ni día a día, ni las largas horas en el laboratorio habrían sido los mismo.

Especialmente quiero agradecer a mis últimos *compis* en Madrid con los que he cerrado filas y vivido grandes momentos como sus bodas. A Curra por su amistad, paciencia y dedicación científica, de la que he aprendido más que química. A Gunther por haberme enseñado su particular visión de la vida y el tiempo dedicado a mi especial fabrica de galletas. A Roberto por haber aguantado todas mis charlas, en las que siempre me hacía ver una luz al final del túnel

gracias a su carácter optimista. A Jose con el que he ido avanzando y aprendiendo día a día a superar barreras. A Juanjo (*el erasmus del 301*) por todos los buenos ratos que hemos pasado desde que comíamos juntos en el CVII.

Pero ni la distancia ni el tiempo han hecho que me olvide de aquellos que son más que compañeros, Elisa, Enrique, Margot, Alex y Marieta. Y por supuesto a todos los que conocí tanto en Madrid como en mis visitas a Tarragona, Vera, Pascal, Ruth, Fred, Jorge, Marta, Ana, Pilar, Julia, Eric, Arich y Jesús, que no dudaron nunca en ayudarme cuando lo necesite.

Y aunque los haya dejado para el final, no por ello han sido menos importantes, ya que son mis cimientos y estructura, mi gran punto de apoyo en todo momento, y sin los que no habría podido llegar a la meta. A Salva, y a mi familia, muchas gracias.

Índice

Capítulo 1: Introducción y objetivos

1.1 Introducción	1
Moléculas dendriméricas	3
<i>Introducción histórica</i>	3
<i>Conceptos básicos</i>	7
Métodos de síntesis de dendrímeros: Divergente y convergente	11
Propiedades de los dendrímeros	14
Receptores dendriméricos	17
<i>Encapsulamiento de sustratos</i>	19
<i>Micelas unimoleculares</i>	21
<i>Dendrofanos</i>	22
<i>Enlace de hidrógeno</i>	23
<i>Coordinación metal-ligando</i>	25
Aplicaciones generales	27
<i>Aplicaciones en medicina y diagnóstico</i>	27
<i>Aplicaciones en óptica</i>	29
<i>Catálisis</i>	31
Calixarenos como plataformas para la construcción de dendrímeros	33
1.2 Objetivos	41

Capítulo 2: Síntesis y estudio de estructuras dendriméricas basadas en calixarenos

2.1 Elección y síntesis de las unidades básicas para la construcción del dendrímero	53
Calixarenos que constituyen el núcleo de los dendrímeros	56
<i>Síntesis de los calix[4]arenos tetrafuncionalizados 1-5 con simetría C_4</i>	57
<i>Síntesis de los calix[4]arenos difuncionalizados 6-9 con simetría C_2</i>	59
<i>Síntesis del calix[6]areno trifuncionalizado 10 con simetría C_3</i>	61
Calix[6]arenos que constituyen el dendrón de los dendrímeros G1	62
<i>Síntesis de los calix[6]arenos 11-19 por O-alkilación en posiciones 1,4</i>	66

<i>Análisis conformacional de los A,D-m-xililendioxicalex[6]arenos</i> 11-19	68
▪ <i>Análisis conformacional de los compuestos</i> 11-13	69
▪ <i>Análisis conformacional de los compuestos</i> 14-19	71
Funcionalización del dendrón G1 para su unión al núcleo	78
<i>Síntesis de los dendrones A,D-m-xililendioxicalex[6]arenos</i> 20-21	78
<i>Estudio conformacional de los A,D-m-xililendioxicalex[6]arenos funcionalizados</i> 20, 50, 54-57 y 60	86

2.2 Síntesis y estudio de los dendrímeros

de primera generación (G1)	89
Dendrímeros de primera generación por formación amidas	92
Dendrímeros de primera generación por formación iminas	98
<i>Síntesis de los dendrímeros</i> 24 y 25	98
<i>Análisis conformacional de los dendrímeros G1 obtenidos</i> 70 y 76	103
Dendrímeros de primera generación por acoplamiento de tipo azo	105
<i>Síntesis de los azodendrímeros</i> 27 y 28	107
<i>Síntesis de los azodendrímeros</i> 81-85	115
<i>Síntesis de los compuestos modelo</i> 86-90	118
<i>Estudio de las propiedades de los azoderivados</i>	119
▪ <i>Análisis conformacional del núcleo central de los azocalixarenos</i>	120
▪ <i>Análisis configuracional del grupo N=N de los azoderivados</i>	123
▪ <i>Estudio de las propiedades fotocromáticas de los azocompuestos</i>	125
<i>Estudio de los azoderivados por espectroscopia de UV-Vis</i>	128
<i>Estudio de fotoisomerización de los azoderivados</i>	130
▪ <i>Fotoisomerización y estudio cinético de la transformación PSS cis→trans de los compuestos</i> 87 y 88	132
▪ <i>Fotoisomerización y estudio cinético de la transformación PSS cis→trans de los dendrímeros G1</i>	137
▪ <i>Estudio de las propiedades de complejación de los receptores</i> 83 y 84	141
<i>Estudios de complejación por UV-Vis y por fluorescencia</i>	143
<i>Estudios de complejación por RMN</i>	149
Dendrímeros de primera generación por formación ureas	155
<i>Síntesis de los dendrímeros</i> 29 y 30	157

<i>Estudio de las propiedades de los dendrímeros 29 y 30</i>	159
▪ Estudio de las propiedades de reconocimiento de los ureidocalixarenos 29 y 30	162
2.3 Síntesis de los dendrones para la obtención de generaciones superiores	169
Síntesis del dendrón trifuncionalizado 92	173
Síntesis del dendrón 33 necesario para la síntesis convergente de la segunda generación	181
2.4 Conclusiones	185
 Capítulo 3: Parte experimental	
Procedimientos y equipamientos generales	191
Síntesis y caracterización de productos	193
Procedimientos generales para el estudio de las propiedades de los compuestos sintetizados	244
 Capítulo 4: Anexos	
Anexo I: Espectros de masas, RMN y perfiles de reacción (MW)	251
Espectros de masas (MALDI-TOF) de los compuestos identificados por esta técnica	253
Espectros de resonancia magnética nuclear	260
<i>A. Análisis conformacional de los A,D-m-xililendioxicalix[6]arenos</i>	260
<i>B. Análisis conformacional de los dendrímeros G1</i>	265
Perfiles de reacción en el microondas de síntesis	270
Anexo II: Gráficas de los estudios cinéticos y de reconocimiento molecular	271
Determinación de las constantes cinéticas	273
Separación de isómeros <i>cis/trans</i> por HPLC	282
Determinación de las constantes de asociación	283
Anexo III: Datos cristalográficos y estructuras de rayos-X	295

Lista de acrónimos y abreviaturas^a

Ac	Acetilo
AIBN	Azoisobutironitrilo
AlI	Alilo
Boc	<i>tert</i> -Butoxicarbonil
<i>t</i>Bu	<i>tert</i> -Butilo
<i>t</i>BuLi	<i>tert</i> -Butilitio
<i>t</i>BuMePyI	Yoduro de 4- <i>tert</i> -butil-N-metilpiridinio
COSY	Correlation Spectroscopy
CTV	Ciclotriveratrilenio
DAPSMI	Yoduro de 2-(4-dimetilaminoestiril)-N-metilpiridinio
DCC	<i>N,N</i> -Diciclohexilcarbodiimida
DCC	Diclorometano
DEPT	Distortionless Enhanced Polarization Transfer
DIBAL-H	Hidruro de diisobutil aluminio
DIPEA	Diisopropiletilamina
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
equiv	Equivalentes
IE	Impacto Electrónico
ITC	Isothermal Titration Calorimetry
EDC	1-Etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
EM	Espectrometría de Masas
Et	Etilo
G1	Primera generación
G2	Segunda generación
HMQC	Heteronuclear Multiple Quantum Correlation
HMTA	Hexametilentetraamina
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
MALDI-TOF	Matriz Assisted Laser Desorption/Ionization-Time of Fly
Me	Metilo
MeMePyI	Yoduro de 4-metil-N-metilpiridinio

^a Los nombres de las diferentes técnicas cuyas siglas no coinciden en castellano y en inglés han sido mantenidas en inglés.

NBS	N-Bromosuccinimida
NOESY	Nuclear Overhauser Enhancement Spectroscopy
OPV	Oligofenilvinileno
PD	Grado de polidispersión de un compuesto
ppm	Partes por millón
Pr	Propilo
PSS	Estado fotoestacionario
PyBOP	Benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfonio
QR	Quinaldina Red
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
ROESY	Rotating-frame Overhauser Enhancement Spectroscopy
sPs	Disolventes super puros
t.a.	Temperatura ambiente
TEA	Tetraetilamonio
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
UV-Vis	Ultravioleta-Visible

NOTA

Las citas bibliográficas de esta Tesis Doctoral se recogen al pie de cada página y son independientes en cada uno de los capítulos y anexos en que se divide la Memoria, por lo que han sido repetidas en los casos necesarios.

CAPÍTULO 1

Introducción y objetivos

1.1 Introducción

Moléculas dendríticas

Introducción histórica

La mayoría de los objetos que nos rodean en la actualidad están constituidos por polímeros. Estas macromoléculas se engloban dentro del campo de la ciencia de materiales, la cuál establece una relación entre estructura y aplicación. Desde la aparición del polietileno o el poliestireno en los años treinta, la industria se ha concentrado en su desarrollo, así por ejemplo los polímeros entrecruzados, como el poliuretano o las resinas epoxi, surgieron con el fin de ampliar las propiedades de los lineales, debido a que su estructura tridimensional rígida da lugar a materiales más resistentes. Sin embargo, el tamaño y forma de las cadenas están sujetos a una distribución estadística, es decir, son polidispersos; por lo que no es posible conocer con detalle su disposición interna, y por tanto, no se puede relacionar a priori estructura y propiedades.¹

A mediados del siglo XX Flory, en un intento por mejorar las cualidades de estos materiales, introdujo desde un punto de vista teórico, el concepto de ramificación molecular. Realizó cálculos para determinar como influían estas ramificaciones en la arquitectura macromolecular,² sin embargo, sus resultados no

¹ a) Craver, J. K.; Tess, R. W. Eds. *"Applied Polymer Science"*, A. C. S., Washington DC **1975**. b) Seymour, R. B. Ed. *"History of Polymer Science and Technology"*, Dekker, New York **1982**. c) Alper, J.; Nelson, G. L. Eds. *"Polymeric Materials: Chemistry for the Future"*, A. C. S., Washington DC **1989**. d) Seymour, R. B. Ed. *"Pioneers in Polymer Science"*, Kluwer, Boston **1989**. e) Elias, H.-G. *"An Introduction to Polymer Science"*, Wiley-VCH, Weinheim, **1997**. f) Ebewele, R. O. *"Polymer Science and Technology"*, CRC Press, **2000**. g) Ryan, A. J. *"Emerging Themes in Polymer Science"*, Royal Society of Chemistry, **2001**

² a) Flory, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, 63, 3083. b) Flory, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, 63, 3091. c) Flory, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, 63, 3096. d) Flory, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1942**, 64, 132. e) Flory, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 2718. f) Flory, P. J. *"Principles of Polymer Chemistry"*, Corner University Press, Ithica, New York, **1953**.

pudieron ser ratificados hasta la aparición de métodos eficaces de síntesis en los años ochenta.

A partir de este momento, surge una nueva familia de polímeros denominados moléculas dendríticas, que se definen como compuestos tridimensionales ordenados, ramificados y monodispersos ($PD = 1$), como consecuencia del control ejercido durante su preparación.^{1e,3}

El primer ejemplo de este tipo de macromoléculas fue publicado por Vögtle en 1978, mediante una síntesis en cascada, dando lugar a las primeras aminas ramificadas de bajo peso molecular.⁴ Unos años más tarde, Denkewalter patentó la preparación de un derivado basado en *L*-lisina, que está fundamentado en el crecimiento reiterativo del compuesto, sin embargo, exceptuando los datos de GPC, no se dan detalles de su caracterización.⁵

Otro de los pioneros en el estudio de estos derivados fue Tomalia, que en 1984, utilizando reacciones de Michael repetitivas, describió la primera familia de dendrímeros globulares de poliamido amina (PAMAM), comercializado actualmente con el nombre de STARBURST (Figura 1.1).⁶

³ Cuando el grado de polidispersión ($PD = M_w/M_n$) es uno, significa que el compuesto es monodisperso.

⁴ Buhleier, E. W.; Wehner, W.; Vögtle, F. *Synthesis* **1978**, 155.

⁵ a) Denkewalter, R. G.; Kolc, J.; Lukasavage, W. J. *U. S. Pat.* 4,-289, 872, Sept. 15, **1981**. b) Denkewalter, R. G.; Kolc, J.; Lukasavage, W. J. *U. S. Pat.* 4,-360, 646, Nov. 23, **1982**. c) Denkewalter, R. G.; Kolc, J.; Lukasavage, W. J. *U. S. Pat.* 4,-410, 688, Oct. 18, **1983**.

⁶ a) Tomalia, D. A.; Dewald, J.; Hall, M.; Martin, S.; Smith, P. *Prepr.1st SPSJ Int. Polym. Conf., Soc. Polym. Sci. Jpn. (Kyoto)* **1984**, 65. b) Tomalia, D. A.; Baker, H.; Dewald, J.; Hall, M.; Kallos, G.; Martin, S.; Roeck, J.; Ryder, J.; Smith, P. *Polym. J.* **1985**, 17, 117.

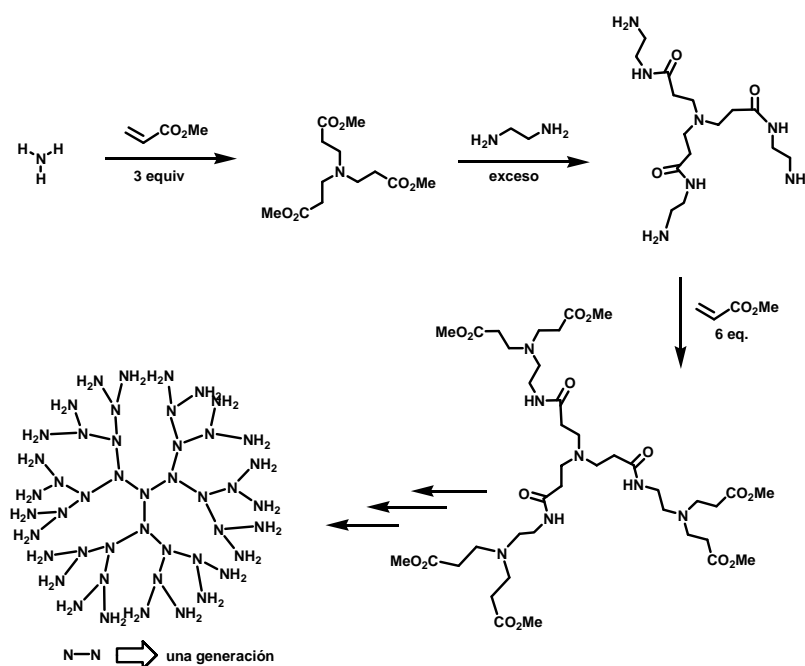


Figura 1.1: Síntesis del dendrímero PAMAM.

Casi simultáneamente, Newkome describió una nueva familia de tripoliámidas a las que denominó “arbores”,⁷ y Meijer y Mülhaupt en 1993, mejorando la síntesis original de Vögtle,⁴ introdujeron las polipropilén iminas (PPI), comercializadas hoy en día con el nombre de ASTRAMOL (Figura 1.2).⁸

Fréchet y Millar, a principios de los noventa, desarrollaron de forma independiente la llamada síntesis convergente, que supone la construcción de la macromolécula desde el exterior, dando lugar a los primeros dendrímeros de poliaril éteres.⁹ Empleando esta misma metodología, Moore preparó dendrímeros

⁷ Newkome, G. R.; Yao, Z.; Baker, G. R.; Gupta, V. K. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 2003.

⁸ a) Wörner, C.; Mülhaupt, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 1306. b) Brabander van den Berg, E. M. M.; Meijer, E. W. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 1308.

⁹ a) Fréchet, J. M. J.; Jiang, Y.; Hawker, C. J.; Philippides, A. E. *Proc. IUPAC Int. Symp., Macromol. (Seúl)* **1989**, 19. b) Hawker, C. J.; Fréchet, J. M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 7638. b) Millar, T. M.; Kwock, E. W.; Neenan, T. X. *Macromolecules* **1992**, 25, 3143.

de fenil acetileno, obteniendo la última de las cinco familias más importantes de estas moléculas con un alto número de generaciones.¹⁰

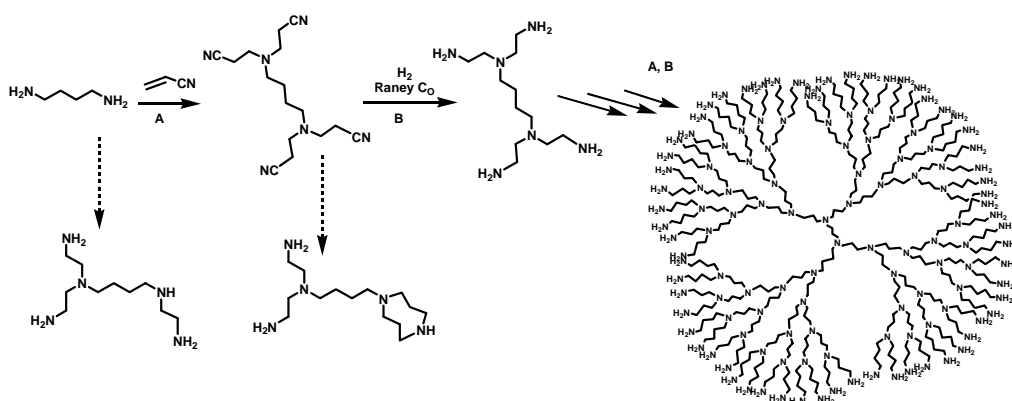


Figura 1.2: Síntesis del dendrímero PPI.

La investigación actual está orientada al descubrimiento de materiales moleculares dendriméricos con propiedades electrónicas, magnéticas, ópticas o mecánicas con aplicaciones en nanotecnología o como imitadores de sistemas naturales.¹¹ Este tema ha sido objeto de libros y numerosas revisiones bibliográficas, por lo que, a lo largo de la Memoria se va describir de forma resumida los aspectos más relevantes de la química de dendrímeros, poniendo especial énfasis en los problemas y limitaciones que a nuestro juicio quedan aún por resolver.^{12,13,14}

¹⁰ a) Moore, J. S.; Xu, Z. *Macromolecules* **1991**, 24, 5893. b) Xu, Z.; Moore, J. S. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 246. c) Kawaguchi, T.; Walker, K. L.; Wilkins, C. L.; Moore, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 2159. d) Moore, J. S. *Acc. Chem. Res.* **1997**, 30, 402.

¹¹ a) Astruc, D. C. R. *Chimie* **2003**, 6, 709. b) Thayumanavan, S.; Bharathi, P.; Sivanandan, K.; Vutukuri, D. R. C. R. *Chimie* **2003**, 6, 767. c) Cruz, J. A.; Guadarrama, P. *Materiales Avanzados* **2004**, 3, 19.

¹² Libros sobre dendrímeros ver: a) Tomalia, D. A.; Hedstrand, D. M.; Wilson, L. R. *“Encyclopedia of Polymer Science and Engineering”*, Index Volume, Wiley, New York, **1990**. b) Newkome, G. R.; Moorefield, C. N.; Vögtle, F. *“Dendritic Molecules: Concepts, Syntheses and Perspectives”*, Wiley-VCH: Weinheim, Germany, **1996**. c) Vögtle, F. *“Dendrimers II Architecture, Nanostructure and Supramolecular Chemistry”*, Springer, Berlin, **2000**.

¹³ Revisiones generales sobre dendrímeros ver: a) Tomalia, D. A.; Naylor, A.; Goddard, W. A., III *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, 29, 138. b) Fréchet, J. M. J. *Science* **1994**, 263, 1710. c) Tomalia, D. A.;

Conceptos básicos

Los diferentes tipos de estructuras poliméricas se consideran como una progresión creciente en complejidad y orden, desde los compuestos irregulares y polidispersos, hasta los monodispersos con un alto control estructural. Las topologías dendríméricas constituyen una de las cuatro grandes familias de arquitectura macromolecular, dividiéndose a su vez en cuatro subclases: a) moléculas altamente ramificadas (*random hyperbranched*), b) injertos dendríticos (*dendrigrfts*),¹⁵ c) dendrones,¹⁶ y d) dendrímeros (Figura 1.3).^{10c,17}

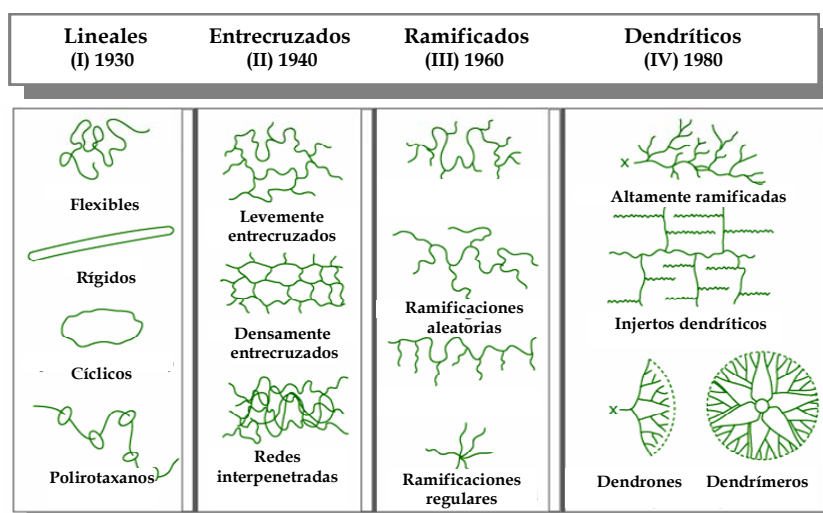


Figura 1.3: Familias poliméricas.

Durst, H. D. *Topics in Curr. Chem.* **1993**, 165, 193. d) Ardoin, N.; Astruc, D. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1995**, 132, 875. e) Tomalia, D. A. *Materials Today* **2005**, 8, 34.

¹⁴ Revisiones sobre dendrímeros basados en fósforo y silicio ver: a) Gudat, D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 1951. b) Majoral, J.-P.; Caminade, A.-M. *Chem. Rev.* **1999**, 99, 845. b) Casado, C. M.; Cuadrado, I.; Moran, M.; Alonso, B.; Garcia, B.; González, B.; Losada, J. *Coord. Chem. Rev.* **1999**, 193-5, 395.

¹⁵ Los polímeros dendríticos denominados "*dendrigrfts*", están formados por subunidades constituidas por polímeros lineales monodispersos: a) Tomalia, D. A.; Hedstrand, D. M.; Ferrito, M. S. *Macromolecules* **1991**, 24, 1435. b) Gauthier, M.; Moller, M. *Macromolecules* **1991**, 24, 4548.

¹⁶ Cada uno de los brazos o ramificaciones que salen del núcleo se denomina dendrones.

¹⁷ a) Fréchet, J. M. J.; Gitsov, I. *Macromol. Synth.* **1995**, 98, 441. b) Fréchet, J. M. J.; Hawker, C. J.; Gitsov, I.; Leon, J. W. J. *Macromol. Sci., Pure Appl. Chem.* **1996**, A33, 1399. c) Hilborn, J. G. "*Advances in Polymer Science, Macromolecular Architecture*", Springer-Verlag, Berlin, **1999**, Vol 147. d) Voit, B. C. *R. Chimie* **2003**, 6, 821.

Las moléculas altamente ramificadas pueden encuadrarse entre los polímeros entrecruzados y los dendrímeros. Sin embargo, a pesar de que poseen características comunes con estos últimos, existen algunas diferencias importantes entre ellas. Así, los dendrímeros son compuestos tridimensionales ordenados; mientras que, las moléculas altamente ramificadas son producto de una polimerización en un sólo paso a partir de un monómero, circunstancia que determina la aparición de irregularidades con puntos de reacción incompletos.¹⁸ Normalmente son polidispersas, dando lugar a una mezcla de uniones lineales y dendríméricas (Figura 1.4).^{13a,19}

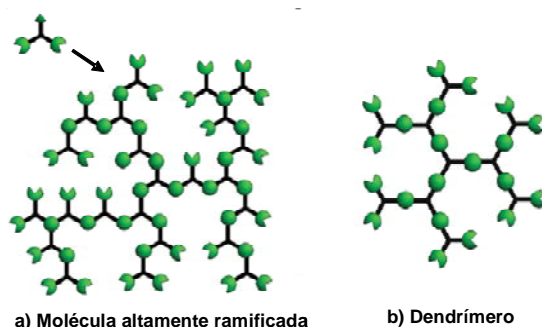


Figura 1.4: Patrón estructural de: a) Molécula altamente ramificada. b) Dendrímero.

Recientemente, ha aparecido un nuevo tipo de nanoarquitectura, denominada megámero, que se basa en el empleo de dendrímeros como unidades de construcción (monómero), lo que permite alcanzar un grado de orden y complejidad estructural aun superior (Figura 1.5).²⁰

¹⁸ a) Kim, Y. H.; Webster, O. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 4592. b) Hawker, C. J.; Lee, R.; Fréchet, J. M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 4583. c) Kim, Y. H.; Webster, O. *Plast. Eng.* **1999**, 53, 201.

¹⁹ a) Fréchet, J. M. J.; Hawker, C. J. "Comprehensive Polymer Science, 2nd Supplement", Pergamon Press, Oxford, **1996**. b) Hawker, C. J. *Adv. Polym. Sci.* **1999**, 147, 113.

²⁰ a) Tomalia, D. A.; Uppuluri, S.; Swanson, D. R.; Li, J. *Pure Appl. Chem.* **2000**, 72, 2343. b) Tomalia, D. A. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2002**, 99, 5081. c) Tomalia, D. A. *Aldrichimica Acta* **2004**, 37, 39. d) Radowski, M. R.; Shukla, A.; von Berlepsch, H.; Böttcher, C.; Pickaert, G.; Rehage, H.; Haag, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 1265.

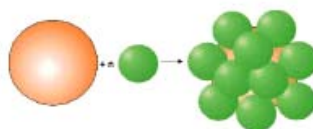


Figura 1.5: Esquema representativo de la estructura de un megámero.

En los primeros años de investigación en este campo hubo cierta controversia acerca de la denominación de estas macromoléculas monodispersas. Fue Tomalia, quien acuñó por primera vez el nombre de dendrímero, término que proviene del griego *dendron* y que significa árbol.⁶ Su arquitectura presenta un patrón estructural que se observa en la naturaleza, tanto a escala macro- (árboles o raíces) como micro-dimensional (neuronas), y al que también se conoce como patrón fractal. Este término proviene del latín *fractus*, que significa quebrado. Un fractal es una figura plana o espacial, compuesta de infinitos elementos, cuyo aspecto y distribución estadísticos no cambia cualquiera que sea la escala a la que se observe (Figura 1.6).



Figura 1.6: Algoritmo de crecimiento de un patrón fractal.

La principal característica de los dendrímeros es su estructura tridimensional altamente ramificada, cuyo tamaño, forma y topología pueden controlarse durante el proceso de síntesis. Constan de tres regiones bien diferenciadas núcleo, unidad de ramificación o crecimiento y superficie (Figura 1.7).¹²

- Del núcleo central, del que surgen los dendrones, dependen propiedades geométricas como el tamaño, forma, direccionalidad y multiplicidad de los grupos ubicados en la periferia.
- Las unidades de ramificación (*branch cell*, BC) dan lugar al crecimiento sucesivo hasta llegar a la congestión estérica, definiendo el volumen y

acceso al espacio interior delimitado por los grupos terminales. El conjunto de todas las unidades de ramificación que parten de cada uno de los grupos funcionales del núcleo se denomina dendron.

- La superficie del dendrímero está formada por una serie de grupos funcionales reactivos (estructura multidentada) o pasivos (controlan la accesibilidad al interior y la solubilidad), en función del tipo de aplicación para el que han sido concebidos.

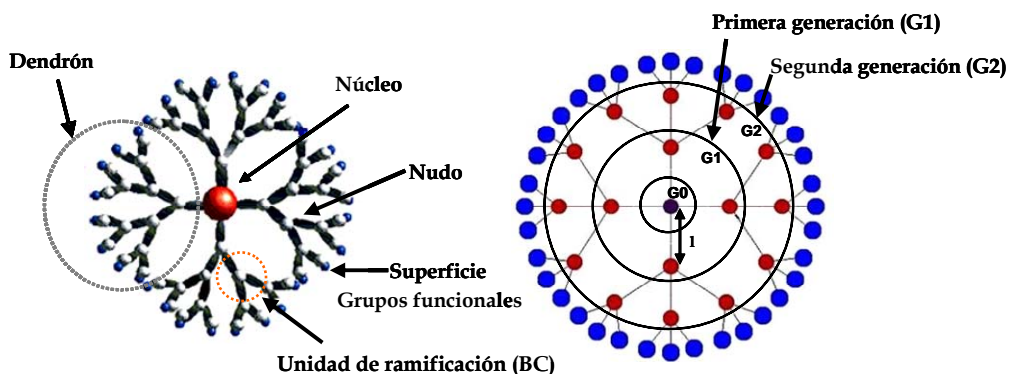


Figura 1.7: Topología y esquema de crecimiento de un dendrímero.

Por tanto, las variables esenciales a tener en cuenta a la hora de diseñar este tipo de compuestos son:

- Número de ramas que parten del núcleo.
- Número de ramas que surgen de cada nudo.
- Longitud de cada rama (longitud del patrón fractal).
- Número de capas nacidas en los puntos focales, es decir, número de generaciones. Entendiendo por generación a cada capa de crecimiento.

Estos parámetros están relacionados entre sí, por ejemplo, la elección errónea de la longitud del patrón fractal (ramas demasiado cortas o un excesivo número de ramificaciones en cada nudo) pueden conducir a una congestión de la superficie que impida el crecimiento posterior, dando lugar a defectos estructurales y por consiguiente a materiales polidispersos (Figura 1.7).

Métodos de síntesis de dendrímeros: Divergente y convergente

Las principales limitaciones que existen en la química de estas macromoléculas se encuentran, además de en su caracterización y purificación, en el control del espacio interior y de los grupos funcionales de la periferia. Como ya se ha mencionado, las primeras síntesis de dendrímeros fueron desarrolladas a partir de mediados de los años ochenta, y los métodos utilizados para su preparación permiten tener un alto control de las ramas, lo que conduce a la obtención de materiales con un dominio de su arquitectura.^{4,9b} Se pueden emplear dos estrategias sintéticas diferentes: a) la divergente y b) la convergente.

La primera de ellas, implica un crecimiento desde el núcleo central hacia el exterior, ramificándose a través de reacciones reiterativas.^{4,6,7} Consiste en disponer un núcleo que posea un número determinado de unidades con un mismo grupo funcional, al que se hace reaccionar con un monómero que a su vez contiene dos o más grupos inactivos, de esta forma se obtiene la primera generación del dendrímero (G1). Posteriormente, se activa la periferia y se vuelve a repetir la reacción con el monómero, y así sucesivamente (Figura 1.8).

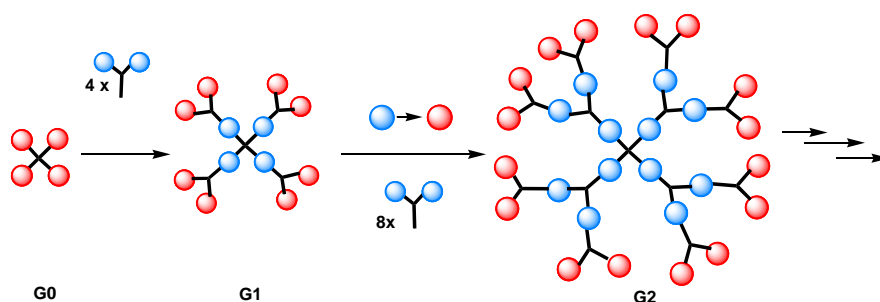


Figura 1.8: Síntesis de dendrímeros por el método divergente.

Por el contrario, con el método convergente la molécula se construye desde la periferia hacia el interior. En primer lugar se prepara el dendrón y posteriormente se une al núcleo (Figura 1.9).⁹ Esta estrategia permite obtener un mayor control estructural que la anterior, al disminuir el número de reacciones a realizar sobre el mismo sustrato.

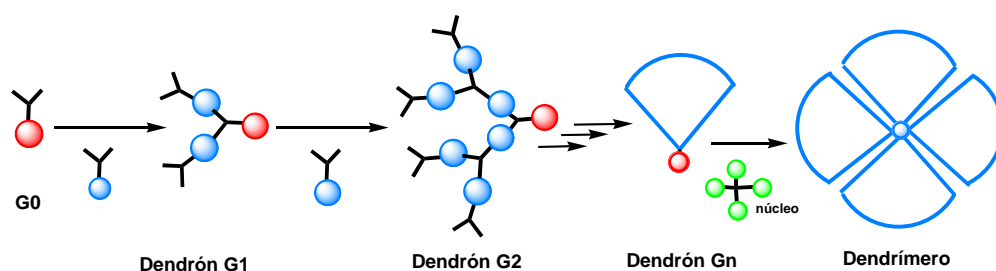


Figura 1.9: Síntesis de dendrímeros por el método convergente.

Ambos métodos involucran varios pasos de crecimiento y pueden dar lugar a la misma estructura. Pero aunque son complementarios, y la elección de uno u otro se realiza en función de las preferencias sintéticas, existen diferencias fundamentales entre ellos. Así, el método divergente es el adecuado para obtener dendrímeros a gran escala, de hecho, es el utilizado para sintetizar los productos comerciales PAMAM⁶ y PPI⁸. No obstante, como el número de acoplamientos aumenta exponencialmente al crecer las generaciones, la posibilidad de que existan reacciones incompletas o colaterales de los grupos funcionales terminales se incrementa en la misma proporción, provocando la aparición de defectos estructurales.^{17c} Para evitarlo se emplea un gran exceso de reactivos, que resuelve en parte el problema, pero dificulta mucho los procesos de purificación. Por el contrario, con el método convergente se disminuyen los defectos estructurales y se facilita la purificación, pero es más laborioso preparar dendrímeros con un alto número de generaciones, debido a que se aumenta el impedimento estérico entorpeciendo el acoplamiento entre dendrones y núcleo. Esto se traduce en un problema a la hora de escalar la síntesis, de hecho, sólo existe comercializado un dendrón de poliéteres preparado por este método.^{9b}

Otra de las ventajas del método convergente es su versatilidad, dando lugar a los denominados copolímeros dendriméricos, que a su vez se clasifican en tres categorías: a) capas (*layered*); b) segmentados (*segmented*) y c) adaptados (*tailored*) (Figura 1.10).²¹

²¹ a) Hawker, C. J.; Fréchet, J. M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 8405. b) Hawker, C. J.; Wooley, K. L.; Fréchet, J. M. J. *Macromol. Symp.* **1994**, 77, 11. c) Grayson, S. M.; Fréchet, J. M. J. *Chem. Rev.* **2001**, 101, 3819.

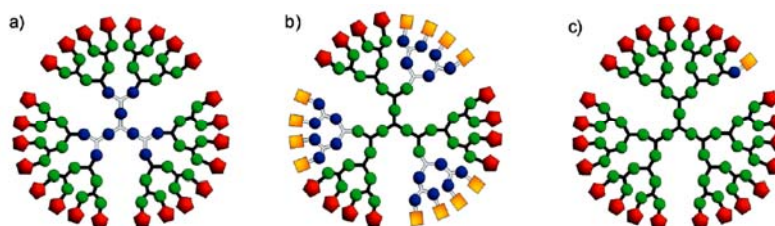


Figura 1.10: Tipos de copolímeros dendríméricos.

El gran esfuerzo sintético que hay que realizar para obtener dendrímeros con un alto número de generaciones, fue lo que animó a Zimmerman y a otros investigadores a aplicar el concepto de auto-asociación (*self-assembly*) para prepararlos.²² Esta estrategia podría considerarse como una modificación del método convergente, porque implica sintetizar un dendrón que se asocia a un núcleo utilizando interacciones no covalentes, como la coordinación a un metal²³ o mediante enlaces de hidrógeno^{22,24} (Figura 1.11).

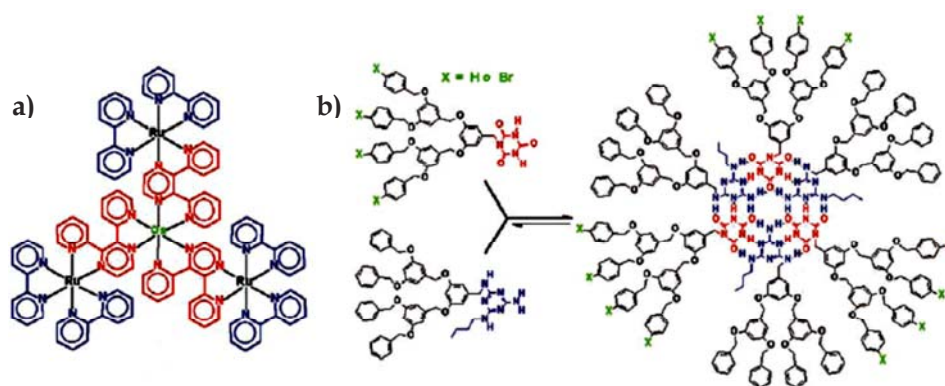


Figura 1.11: a) Metalodendrímtero auto-asociado de Balzani. b) Dendrímtero auto-asociado por enlaces de hidrógeno de Freeman.

²² a) Zimmerman, S. C.; Zeng, F.; Reichert, D. E. C.; Kolotuchin, S. V. *Science* **1996**, 271, 1095. b) Zeng, F.; Zimmerman, S. C. *Chem. Rev.* **1997**, 101, 1681. c) Ma, Y.; Kolotuchin, V.; Zimmerman, S. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 13757. d) Franz, A.; Bauer, W.; Hirsch, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 2. e) Hager, K.; Hartnagel, U.; Hirsch, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 1942.

²³ Balzani, V.; Juris, A.; Venturi, M.; Campagna, S.; Serroni, S. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 759. b) van Manen, H.-J.; Fokkens, R. H.; Nibbering, N. M. M.; van Veggel F. C. J. M.; Reinhoudt, D. N. c) Yang, H.-B.; Das, N.; Huang, F.; Hawkrigge, A. M.; Muddiman, D. C.; Stang, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 10014.

²⁴ Freeman, A. W.; Vreekamp, R. H.; Fréchet, J. M. J. *Polym. Mat. Sci. Eng.* **1997**, 77, 138.

Propiedades de los dendrímeros

Debido a su arquitectura única, los dendrímeros combinan las propiedades de las moléculas discretas con los polímeros convencionales, aunque presentan tres diferencias fundamentales con estos últimos:^{4,6,7}

- a) Pueden aislarse como moléculas monodispersas.
- b) A medida que aumenta el número de generaciones, las propiedades del dendrímero van a estar controladas por la naturaleza de los grupos funcionales situados en la periferia, al contrario de lo que ocurre en los polímeros lineales, que idealmente sólo contienen dos grupos terminales.
- c) En los polímeros lineales el crecimiento se considera infinito, mientras que en los dendrímeros está matemáticamente limitado. En estos últimos el número de monómeros aumenta exponencialmente con cada generación, en cambio su volumen se incrementa proporcionalmente con el cubo del radio, por tanto, sólo pueden crecer hasta alcanzar lo que se denomina empaquetamiento denso de De Gennes (*De Gennes dense packing*), por ejemplo en el PAMAM se ha llegado a observar hasta la décima generación.²⁵ Como consecuencia de esta limitación, sus estructuras son más globulares a medida que aumenta el tamaño.

Estas diferencias se traducen en unas propiedades físicas y químicas distintas.²⁶ Las más destacadas son:

- Baja temperatura de transición vítrea.
- Baja viscosidad intrínseca. En los polímeros lineales la viscosidad aumenta de acuerdo a la ecuación Mark-Houwink-Sakurada ($\eta = K_{\eta} M^{\alpha}$), al incrementarse el peso molecular.²⁷ En los dendrímeros convencionales se sigue esta pauta hasta aproximadamente la cuarta generación, que es cuando se alcanza el

²⁵ a) De Gennes, P. G.; Hervet, H. J. *Phys. Lett.* **1983**, *44*, 351. b) Fréchet, J. M. J.; Tomalia, D. A. *"Dendrimers and Other Polymers"*, Wiley-VCH, West Sussex, **2001**.

²⁶ Hawker, C. J.; Malmström, E. E.; Frank, C. W.; Kampf, J. P. J. *Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9903.

²⁷ Donde: η = viscosidad; M = masa molar; K_{η} y α son constantes específicas del sistema dependientes de la constitución, configuración, temperatura, etc. ($K_{\eta} = k_0$ = parámetro no perturbador; $\alpha = 1/2$ cuando $K_{\eta} = k_0$.)

valor máximo de viscosidad, a partir de ese momento disminuye a medida que aumenta el peso molecular, debido a que adopta una forma globular más compacta (Figura 1.12).²⁸

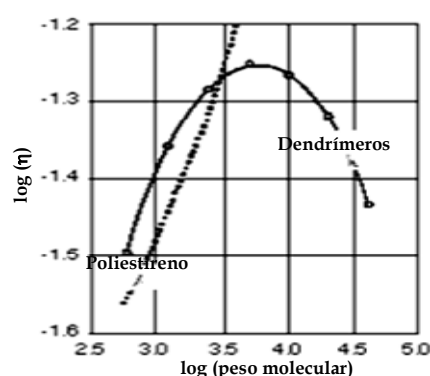


Figura 1.12: Gráfica comparativa de la viscosidad del poliestireno y de un dendrímero.

- Alta solubilidad. El gran número y variedad de grupos funcionales periféricos que pueden introducirse en estas macromoléculas permite diseñarlas para que sean solubles prácticamente en casi cualquier medio.²⁹
- Capacidad para encapsular moléculas en su interior.

En general, los dendrímeros de bajo peso molecular presentan geometrías abiertas; sin embargo, al crecer el número de generaciones adoptan una estructura más esférica, dejando en su interior huecos en los que pueden acomodarse determinados sustratos. A medida que la macromolécula se encuentra más colapsada, aumenta su plegamiento y puede disminuir el tamaño

²⁸ a) Aharoni, S. M.; Crosby, C. R.; Walsh, E. K. *Macromolecules* **1982**, 15, 1093. b) Tomalia, D. A.; Naylor, A. M.; Goddard, W. A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, 29, 138. c) Tomalia, D. A.; Hedstrand, D. M.; Wilson, L. R. "Encyclopedia of Polymer Science and Engineering", Wiley, New York, **1990**. d) Mourey, T. H.; Turner, S. R.; Rubinstein, M.; Fréchet, J. M. J.; Hawker, C. J.; Wooley, K. L. *Macromolecules* **1992**, 25, 2401. e) Hawker, C. J.; Wooley, K. L.; Fréchet, J. M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 4375.

²⁹ a) Millar, T. M.; Neenan, T. X.; Zayas, R.; Bair, H. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 1018. b) Wooley, K. L.; Hawker, C. J.; Pochan, J. M.; Fréchet, J. M. J. *Macromolecules* **1993**, 26, 1514. c) Wooley, K. L.; Fréchet, J. M. J.; Hawker, C. J. *Polymer* **1994**, 35, 4489.

de los bolsillos interiores. No obstante, este concepto sigue siendo objeto de debate.

Por otro lado, los estudios teóricos realizados demuestran que no existe un modelo exclusivo que pueda explicar el comportamiento de estos compuestos.^{25a,30} En realidad sus propiedades concretas van a depender del tipo de dendrímero y del disolvente utilizado en el cálculo. Por ejemplo, los estudios computacionales realizados sobre modelos de PAMAN³¹ o de PPI³² indican que el medio en el que se encuentran influye notablemente en la forma de la macromolécula, volviéndose compacta en medios más iónicos (Figura 1.13).

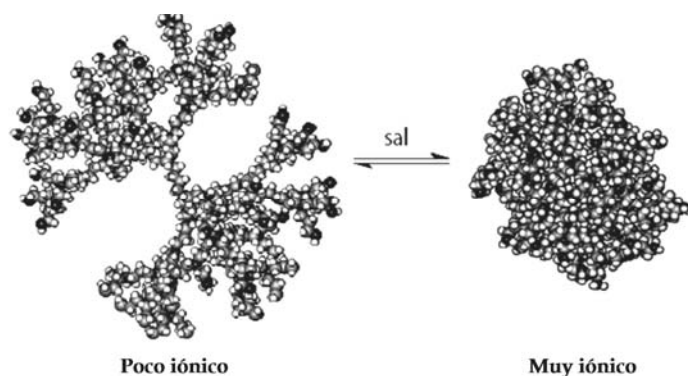


Figura 1.13: Conformación de un dendrímero PPI en un medio iónico diferente.

Los estudios teóricos realizados por Goddard sobre PPI señalan que la estructura globular se alcanza a partir de la cuarta generación dejando huecos en su interior, debido a la formación de una corteza superficial formada por las interacciones entre los grupos periféricos.³³ Siendo éstas últimas las responsables de la disminución de la flexibilidad y de la no homogeneidad de la densidad a lo

³⁰ a) Lescanec, R. L.; Muthukumar, M. *Macromolecules* **1990**, 23, 2280. b) Murat, M.; Grest, G. S. *Macromolecules* **1993**, 29, 1278.

³¹ Naylor, A. M.; Goddard, W. A. III; Kiefer, G. E.; Tomalia, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 2339.

³² Scherrenberg, R.; Coussens, B.; van Vliet, P.; Edouard, G.; Brackman, J.; de Brabander, E.; Mortensen, K. *Macromolecules* **1998**, 31, 456.

³³ Miklis, P.; Çagin, T.; Goddard, W. A. III *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 7458. b) Cavallo, L.; Fraternali, F. *Chem. Eur. J.* **1998**, 4, 927.

largo del dendrímero. En este caso los estudios experimentales realizados corroboraron los resultados teóricos.³⁴

Estos resultados sugieren, que la existencia de cavidades permanentes en el interior de estas macromoléculas depende fundamentalmente de la estructura particular de cada una de ellas, y especialmente de las interacciones secundarias que existen en los grupos periféricos.

Las características conformacionales de los dendrímeros son sin duda una de sus propiedades más importantes. Un diseño adecuado puede dar lugar a receptores con propiedades muy diferentes a las convencionales, o incluso a estructuras similares a las encontradas en algunos sistemas biológicos.

Receptores dendriméricos

El objetivo de la Química Supramolecular es comprender las interacciones moleculares y como se produce la organización de las moléculas.³⁵ Este concepto fue introducido por Lehn en 1978 y tiene como fin el estudio de la supermolécula, que es la especie generada por asociación de moléculas más pequeñas mediante interacciones no covalentes.³⁶

El reconocimiento molecular se define por la información y energía involucradas en la unión de un sustrato frente a un receptor; en otras palabras, el

³⁴ a) Millar, L. L.; Hashimoto, T.; Tabakovic, I.; Swanson, D. R.; Tomalia, D. A. *Chem. Mater.* **1995**, 7, 9. b) Hudson, S. D.; Jung, H. T.; Percec, V.; Cho, W. D.; Johansson, G.; Ungar, G.; Balagurusamy, V. S. K. *Science* **1997**, 278, 449. c) Stara, B.; Stühn, B.; Frey, H.; Lach, C.; Lorenz, K.; Frick, B. *Macromolecules* **1998**, 31, 5415. d) Bosman, A. W.; Bruining, M. J.; Kooijman, H.; Spek, A. L.; Janssen, R. A. J.; Meijer, E. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 8547. e) Schenning, A. P. H. J.; Elissen-Román, C.; Weener, J. W.; Baars, M. W. P. L.; van der Gaast, S. J.; Meijer, E. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 8199. f) Baars, M. W. P. L.; Söntjens, S. H. M.; Fischer, H. M.; Peerlings, H. W. I.; Meijer, E. W. *Chem. Eur. J.* **1998**, 4, 2456. g) Tsukruk, V. V. *Adv. Mater.* **1998**, 10, 253.

³⁵ a) "Comprehensive Supramolecular Chemistry", Eds. Atwood, J. L.; Davies, J. E. D.; Macnicol, D. D.; Vögtle, F., Pergamon, Press Oxford, **1996**, Vol 1-10. b) Steed, J. M.; Atwood, J. L. "Supramolecular Chemistry", Wiley, J., Chichester, England, **2000**.

³⁶ a) Lehn, J.-M. *Science* **1985**, 227, 849. b) Lehn, J.-M. "Supramolecular Chemistry", Wiley-VCH, Weinheim, **1995**.

complejo o supermolécula está caracterizado por su selectividad y estabilidad. Los receptores por excelencia son los sistemas biológicos, entre los que destacan las enzimas, que son proteínas que actúan como catalizadores extremadamente eficaces y altamente selectivos. Normalmente, el sitio activo está aislado y el sustrato es envuelto y encapsulado por el resto de los aminoácidos que componen la enzima. La inherente topología de los dendrímeros, donde el núcleo está rodeado por los brazos dejando hacia el exterior sólo los grupos periféricos, permite crear micro-ambientes o huecos aislados de las condiciones exteriores. Este hecho les convierte en excelentes receptores capaces de imitar la acción de los catalizadores naturales, ya que además, presentan tamaños muy similares (10-500 Å) al de algunos sistemas biológicos (Figura 1.14).³⁷

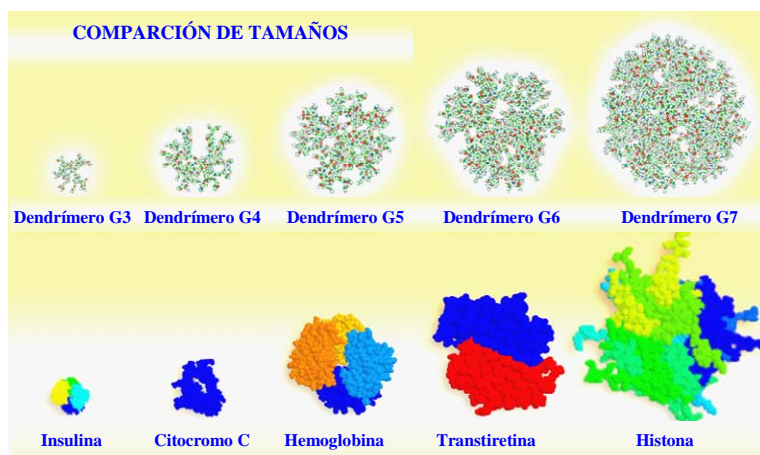


Figura 1.14: Comparación del tamaño de una serie de dendrímeros PAMAM con diferentes sistemas biológicos.

Los dendrímeros se pueden clasificar de muchas maneras: en función del método de síntesis empleado para su obtención; de la aplicación para la que han sido diseñados; o en base al tipo de núcleo o grupos funcionales periféricos utilizados. Pero si se les considera como receptores se pueden catalogar en base a la ubicación del sitio de unión con el sustrato. Éste puede encontrarse en los

³⁷ a) Smith, D. K.; Diederich, F. *Chem. Eur. J.* **1998**, 4, 1353. b) Thayumanavan, S.; Bharathi, P.; Sivanandan, K.; Rao Vutukuri, D. R. C. R. *Chimie* **2003**, 6, 767.

dendrones, en la superficie o en el núcleo, dividiéndose por tanto en exo- y endoreceptores.^{22b,38}

Los primeros de ellos se consideran receptores multiligando debido al gran número de grupos funcionales que pueden ser ubicados en su superficie. Por otro lado, el amplio espectro de sustituyentes posibles permite diseñar todo tipo de asociaciones mediante interacciones no covalentes con el sustrato. Sus aplicaciones principales son, como electrodos, cuando los grupos funcionales periféricos se encuentran cargados;³⁹ o como agentes de transferencia de material genético debido a las propiedades de agregación que presentan.⁴⁰

Las características y tipos de endoreceptores se van a desarrollar con más detalle al estar relacionados con el trabajo llevado a cabo en esta Tesis Doctoral.

Encapsulamiento de sustratos

Este concepto fue introducido por primera vez por Maciejewski en 1982.⁴¹ Años más tarde Meijer, acuñó el nombre de “*caja dendrítica*”, para referirse al encapsulamiento permanente de sustratos en el interior de los dendrímeros. Esta inclusión tiene lugar, en presencia del sustrato, en la última etapa de síntesis por formación de una carcasa periférica.⁴² Los ensayos fueron realizados sobre PPI

³⁸ a) Frechét, J. M. J. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2000**, 99, 4782. b) Diederich, F.; Felber, B. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2002**, 99, 4778. c) Kaifer, A. E. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2007**, 5015.

³⁹ a) Moreno-Bondi, M. C.; Orellana, G.; Turro, N. J.; Tomalia, D. A. *Macromolecules* **1990**, 23, 910. b) Caminati, G.; Turro, N. J.; Tomalia, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 8515. c) Turro, N. J.; Barton, J. K.; Tomalia, D. A. *Acc. Chem. Res.* **1991**, 24, 332. d) Turro, C.; Niu, S. F.; Bossmann, S. H.; Tomalia, D. A.; Turro, N. J. *J. Phys. Chem.* **1995**, 99, 5512.

⁴⁰ a) Haensler, J.; Szoka, F. C. *Bioconjugate Chem.* **1993**, 4, 372. b) Tang, M.; Redemann, C. T.; Szoka, F. C. *Bioconjugate Chem.* **1996**, 7, 703. c) Nishiyama, A. N.; Kanayama, N.; Jang, W.-D.; Yamasaki, Y.; Kataoka, K. *J. Control. Release* **2006**, 115, 208.

⁴¹ Maciejewski, M. J. *Macromol. Sci. Chem.* **1982**, 17A, 689.

⁴² a) Jansen, J. F. G. A.; de Brabander-van den Berg, E. M. M.; Meijer, E. W. *Science* **1994**, 266, 1226. b) Jansen, J. F. G. A.; de Brabander-van den Berg, E. M. M.; Meijer, E. W. *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas* **1995**, 114, 225. c) Jansen, J. F. G. A.; Janssen, R. A. J.; de Brabander-van den Berg, E. M. M.; Meijer, E. W. *Adv. Mater.* **1995**, 7, 561. d) Jansen, J. F. G. A.; Peerlings, H. W. I.; de Brabander-van den Berg, E. M. M.; Meijer, E. W. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 1206. e) Jansen, J. F. G. A.; Meijer, E. W.; de Brabander-van den Berg, E. M. M. *Macromol. Symp.* **1996**, 102, 27.

con compuestos que muestran afinidad por aminas terciarias (Rosa de Bengala,^{42b} 3-carboxi-PROXYL^{42c} y Eriocromo negro^{42e}) haciendo reaccionar a los grupos amino terminales del dendrímero con aminoácidos protegidos como Boc- o Fmoc (Figura 1.15).

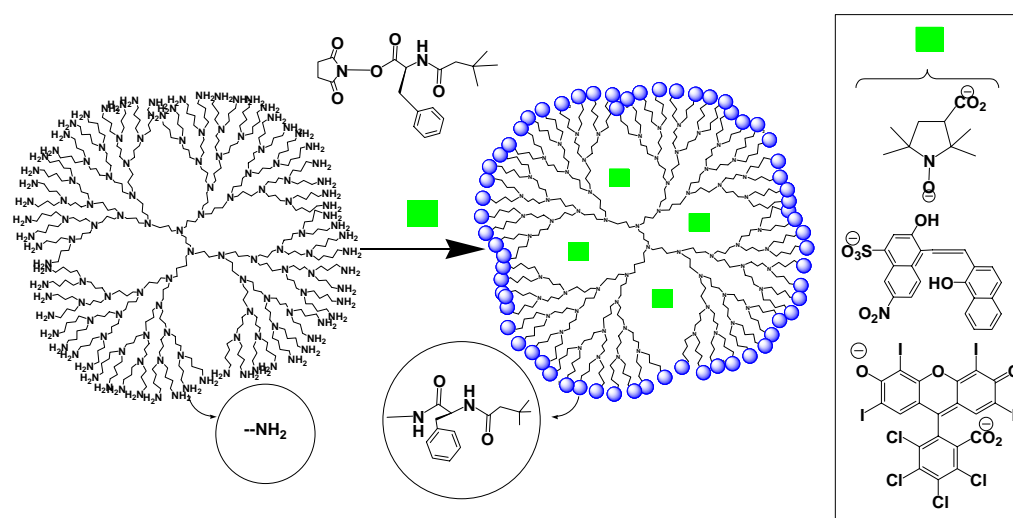


Figura 1.15: Encapsulamiento físico de diferentes sustratos en la caja dendrítica de Meijer.

Los espectros de RMN llevados a cabo para las macromoléculas de quinta generación obtenidas, indicaron una baja movilidad de los grupos exteriores, lo que sugiere un alto grado de congestión estérica evitando la difusión de los sustratos hacia el exterior. En contraste con los carcerandos convencionales, que suelen atrapar a una sola molécula de sustrato, estas cajas encierran en su interior hasta cuatro moléculas de Rosa de Bengala y seis de 3-carboxi-PROXYL.

Estudios posteriores han demostrado que estos compuestos son capaces de capturar, simultáneamente, a diferentes moléculas permitiendo su difusión selectiva en función del tamaño.⁴³ Una vez formada la carcasa exterior del dendrímero (64-L-Ph) por reacción de los grupos amino terminales con L-fenilalanina protegida como Boc, quedan incluidas cuatro unidades de Rosa de Bengala y entre ocho y diez de ácido 4-nitrobenzoico. La perforación parcial de la

⁴³ a) Jansen, J. F. G. A.; Meijer, E. W.; de Brabander-van den Berg, E. M. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 4417. b) Bosman, A. W.; Bruining, M. J.; Kooijman, H.; Spek, A. L.; Janssen, R. A. J.; Meijer, E. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 8547.

superficie, por desprotección de los aminoácidos con ácido fórmico, permite la difusión exclusiva de las moléculas de menor tamaño (ácido 4-nitrobenzoico). A continuación la hidrólisis de los enlaces amida facilita la salida del sustrato más voluminoso (Figura 1.16).^{43a}

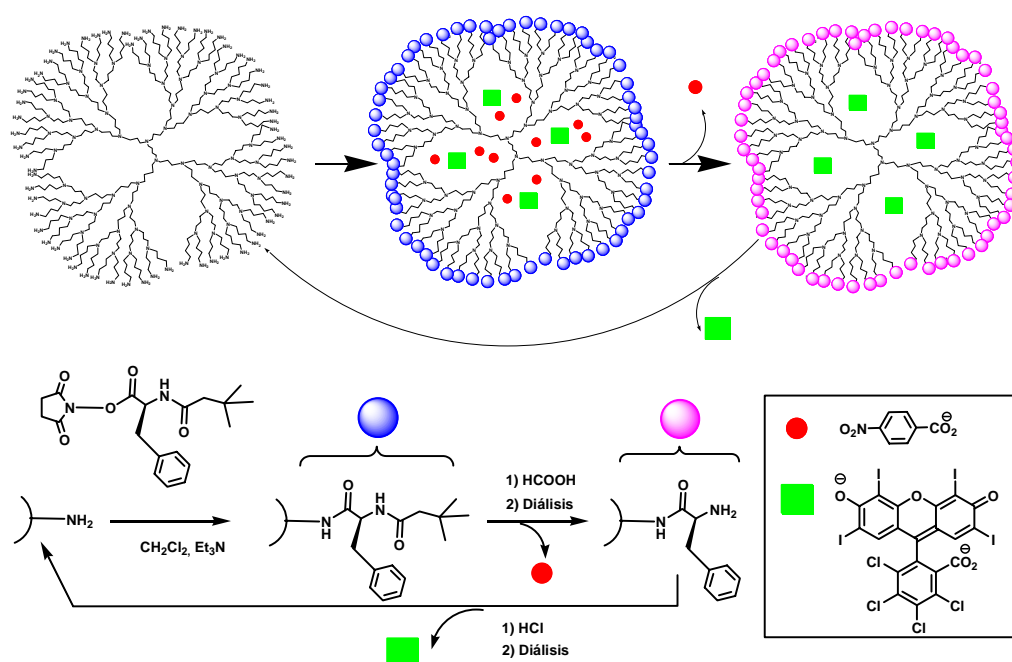


Figura 1.16: Proceso de encarcelación y liberación selectiva de sustratos en una caja dendrítica.

Un ejemplo más reciente de este tipo de compuestos lo constituye el descrito por Chai, en el que la encapsulación de fluoresceína se produce al cerrar el dendrímero PPI por auto-asociación con ácido adípico.⁴⁴

Micelas unimoleculares

Cuando la superficie de un dendrímero apolar contiene grupos cargados se produce la formación de micelas unimoleculares, que a diferencia de las convencionales se comportan como monómeros en agua en un amplio rango de concentraciones.^{7,45} Newkome obtuvo un compuesto de este tipo con un interior

⁴⁴ Chai, M.; Holley, A. K.; Kruskamp, M. *Chem. Commun.* **2007**, 168.

⁴⁵ Moorefield, C. N.; George, R.; Newkome, G. R. *C. R. Chimie* **2003**, 6, 715.

hidrófobo y un exterior formado por treinta y seis aniones carboxilato, que compleja diferentes sustratos como el azul de fenol, azul de quinaldina, naftaleno o 1,6-difenil hexa-1,3,5-trieno (Figura 1.17).⁴⁶

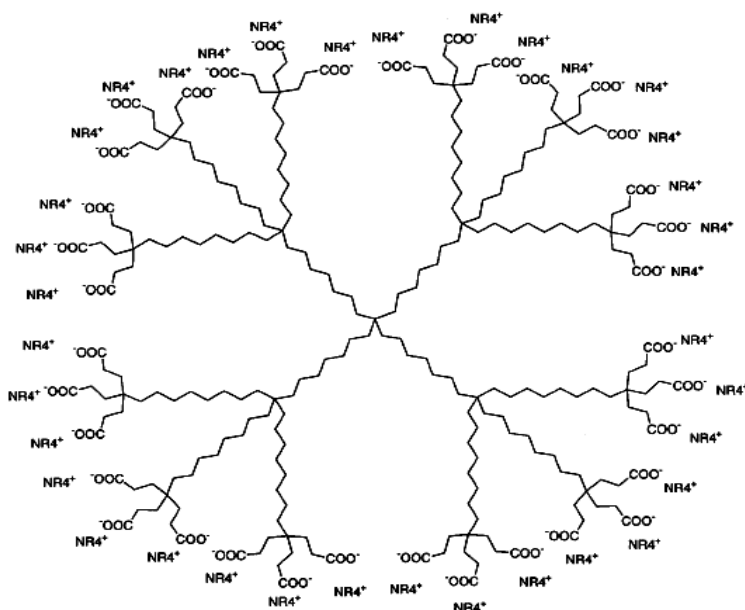


Figura 1.17: Micela unimolecular publicada por Newkome.

La micela unimolecular descrita por Fréchet contiene treinta y dos carboxilatos en el exterior y un interior hidrófobo formado por anillos aromáticos. Este compuesto es capaz de disolver moléculas apolares, como el pireno, en medios acuosos en una proporción 0.45:1 (pireno/dendrímero). Este porcentaje aumenta hasta 1.90:1 cuando se adiciona al medio cloruro sódico, lo que provoca la eliminación de las moléculas de agua del interior del dendrímero. Demostraron que el encapsulamiento del sustrato no se debía a interacciones π - π .⁴⁷

Dendrofanos

En los ejemplos anteriores la asociación del sustrato tiene lugar mediante interacciones hidrofóbicas no localizadas en el interior del dendrímero, es decir,

⁴⁶ Newkome, G. R.; Moorefield, C. N.; Baker, G. R.; Saunders, M. J.; Grossman, S. H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, 30, 1178.

⁴⁷ Hawker, C. J.; Wooley, K. L.; Fréchet, J. M. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1993**, 21, 1287.

no existe un lugar específico de unión. La introducción de puntos de reconocimiento con una ubicación determinada permite obtener receptores más selectivos y con constantes de asociación más altas.^{22b,38a,48}

Diederich preparó un nuevo tipo de macromoléculas a las que ha denominado dendrofanos por poseer un ciclofano como núcleo.^{48b,d} Estos compuestos reconocen sustratos aromáticos o esteroides mediante interacciones de tipo π - π o CH- π respectivamente, aunque al poseer una estructura muy abierta sus constantes de asociación son similares a las de los ciclofanos convencionales (Figura 1.18).^{48a,c,e,f}

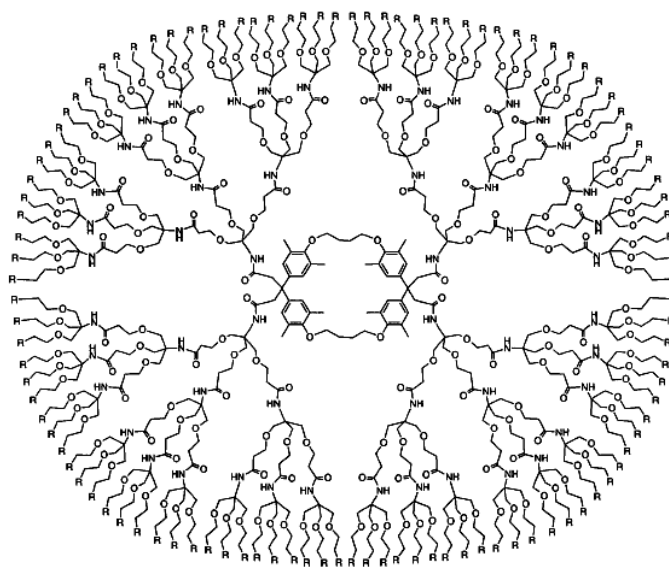


Figura 1.18: Ejemplo de dendrofano publicado por Diederich.

Enlace de hidrógeno

Hawker y Fréchet, demostraron que a medida que aumenta el número de generaciones se produce un cambio en la polarizabilidad local del núcleo lo que

⁴⁸ a) Diederich, F. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, 27, 362. b) Mattei, S.; Seiler, P.; Diederich, F.; Gramlich, V. *Helv. Chim. Acta* **1995**, 78, 1904. c) Willmann, P.; Seiler, P.; Diederich, F. *Helv. Chim. Acta* **1996**, 79, 779. d) Willmann, P.; Marti, T.; Furor, A.; Diederich, F. *Helv. Chim. Acta* **1997**, 80, 2391. e) Willmann, P.; Marti, T.; Furor, A.; Diederich, F. *Chem. Rev.* **1997**, 97, 1567. f) Willmann, P.; Mattei, S.; Seiler, P.; Diederich, F. *Helv. Chim. Acta* **1997**, 80, 2368. g) Benoit, K.; Diederich, F. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, 37, 3154.

genera la formación de un micro-ambiente.^{28e} Este hecho ha suscitado un gran interés ya que gracias al entorno aportado por la estructura dendrímica se podrían desarrollar receptores similares a los biológicos, que actuaran en medios polares con grupos capaces de formar enlaces de hidrógeno fuertes en su interior.

Newkome describió una serie de receptores dendríticos que reconocen barbitúricos mediante enlaces de hidrógeno (ADA) con las unidades de 2,6-bis(aminocarbonil)piridina (DAD) presentes en los dendrones (Figura 1.19).⁴⁹

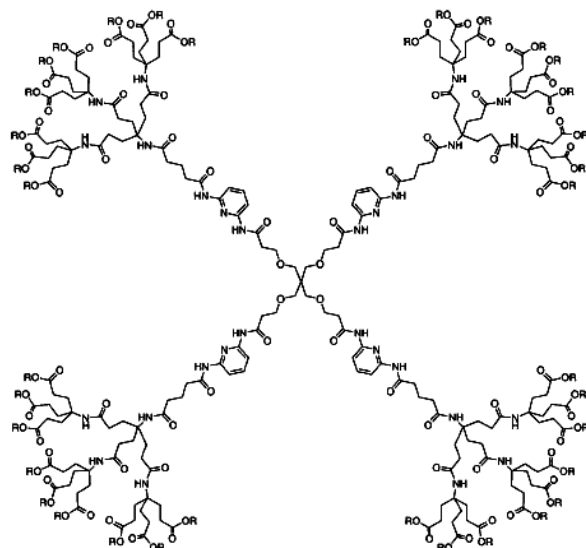


Figura 1.19: Receptor dendrítico de Newkome con múltiples sitios de interacción por enlace de hidrógeno.

Las constantes de asociación medidas por RMN son del orden de 70 M^{-1} , este valor es comparable al de los receptores convencionales.⁵⁰ El efecto cooperativo de dos de sus dendrones para complejar ácidos barbitúricos se convierte en una desventaja al aumentar el número de generaciones, ya que provoca su auto-asociación.

⁴⁹ Newkome, G. R.; Woosley, B. D.; He, E.; Moorefield, C. N.; Güther, R.; Baker, G. R.; Escamilla, G. H.; Merrill, J.; Luftmann, H. *Chem. Commun.* **1996**, 2737.

⁵⁰ Kotera, M.; Lehn, J.-M.; Vigneron, J. P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 197.

Zimmerman y Moore diseñaron un modelo que previene este fenómeno al situar los grupos encargados del reconocimiento (naftaridina) sobre el núcleo.⁵¹ Estudiaron la complejación con diferentes sustratos derivados de amidinio, demostrando que la unión está afectada por el disolvente, incluso con dendrímeros de generaciones altas. Es decir, la estructura de los compuestos obtenidos es demasiado porosa para generar un micro-ambiente en el que se pudieran acomodar pequeñas moléculas; sólo cuando utilizan sustratos voluminosos o dendríticos se produce una débil asociación que aumenta al incrementarse el número de generaciones.

Recientemente, Reek ha descrito una serie de dendrímeros de carbosilano diseñados para evitar la auto-asociación y aislar al núcleo (*N,N',N''*-1,3,5-bencentricarboxamida) del exterior. Complejan α -aminoácidos *N*-protegidos con valores de las constantes de asociación ($10\text{-}300\text{ M}^{-1}$) que disminuyen a medida que aumenta el número de generaciones (Figura 1.20).⁵² A pesar de los esfuerzos realizados no se ha conseguido obtener endoreceptores con selectividad y altos valores de K_a .

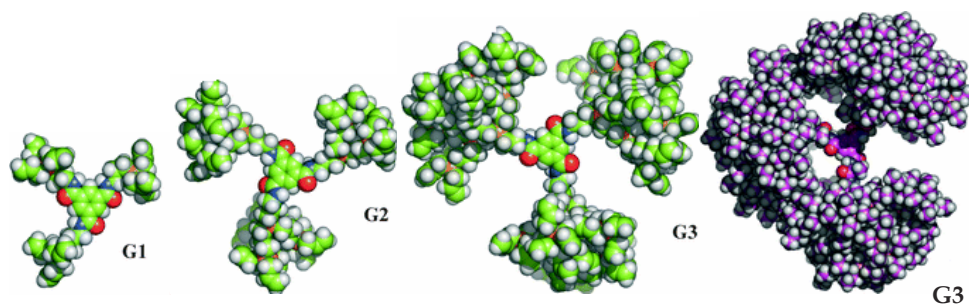


Figura 1.20: Dendrímeros de Reek con núcleos capaces de formar enlaces de hidrógeno.

Coordinación metal-ligando

Las posibilidades que ofrece la química de coordinación metálica en la construcción de estructuras supramoleculares son inmensas, debido a las

⁵¹ Zimmerman, S. C.; Wang, Y.; Bharathi, P.; Moore, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 2172.

⁵² van Heerbeek, R.; Kamer, P. C. J.; van Leeuwen, P. N. M. W.; Reek, J. N. H. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, 4, 211.

características especiales que presentan los iones metálicos. Esta interacción se convierte en una herramienta apropiada no sólo para preparar dendrímeros,^{23,53} sino también para reconocer sustratos tanto en el interior,⁵⁴ como en los dendrones o en la superficie de estas macromoléculas.⁵⁵

Un ejemplo muy reciente es el descrito por Shinoda, que preparó una serie de dendrímeros no simétricos con fácil accesibilidad al espacio interior.^{54c} El compuesto está formado por un núcleo de tetrafenil porfinato de cinc (II) con una de sus posiciones reactivas bloqueadas, en la que se ha situado un derivado de 2,6-aminocarbonil piridina. Este tipo de arquitectura aporta diferentes sitios de unión específicos (*pocket dendrimers*), o lo que es lo mismo posee diferentes dominios como ocurre en las proteínas (Figura 1.21).

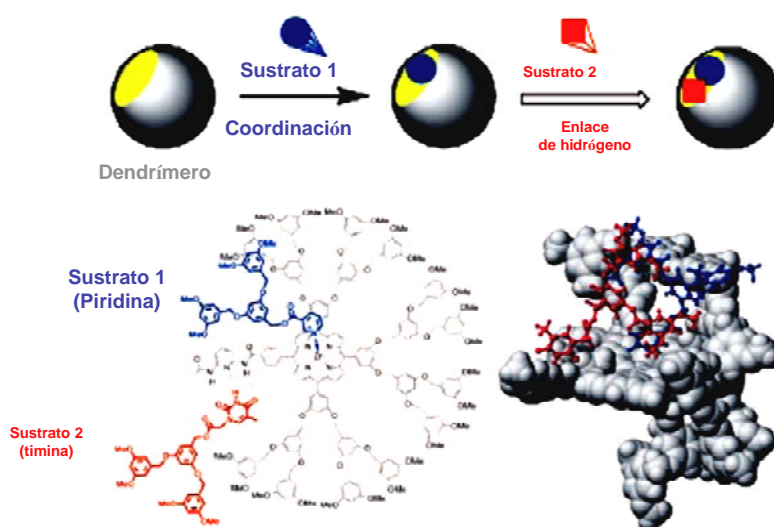


Figura 1.21: Endoreceptor dendrímérico de Shinoda basado en coordinación metálica.

⁵³ a) Zhuravel, M. A.; Davis, N. E.; Nguyen, S. T.; Koltover, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 9882. b) Satoh, N.; Nakashima, T.; Yamamoto, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 13030.

⁵⁴ a) Tomoyose, Y.; Jiang, D.-L.; Jin, R.-H.; Aida, T.; Yamashita, T.; Horie, K.; Yashima, E.; Okamoto, Y. *Macromolecules* **1996**, 29, 5236. b) Bhyrappa, P.; Vijayanthimala, G.; Suslick, K. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 262. c) Shinoda, S.; Ohashi, M.; Tsukube, H. *Chem. Eur. J.* **2007**, 13, 81.

⁵⁵ a) Nagasaki, T.; Ukon, M.; Arimori, S.; Shinkai, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 608. b) Nagasaki, T.; Kimura, O.; Masakatsu, U.; Arimori, S.; Hamachi, I.; Shinkai, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1994**, 75. c) Ornelas, C.; Aranzaes, J. R.; Cloutet, E.; Alves, S.; Astruc, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 872.

Aplicaciones generales

Las numerosas aplicaciones de las más de cien familias de dendrímeros guardan relación con la uniformidad molecular y con la presencia de huecos internos. Aunque no están vinculadas con el trabajo desarrollado en esta Memoria, se van a destacar por su importancia aquellas que implican a la química supramolecular,^{22b,56} y a la nanotecnología.^{11,57,58}

Aplicaciones en medicina y diagnóstico

Los PAMAM se han usado en diagnóstico *in vitro* por la compañía DADE Internacional Inc., para determinar si existe algún daño en las fibras musculares del corazón. Este método reduce significativamente los tiempos de espera de los análisis, mejorando también la precisión y sensibilidad.^{56c}

Uno de los agentes de contraste utilizados actualmente en el campo de la imagen de resonancia magnética (MRI) es el Magnevist,⁵⁹ que tiene el inconveniente de difundirse rápidamente hacia el área extravenosa; para evitarlo hay que administrar otro compuesto que forme complejos covalentes con el gadolinio (albumin,⁶⁰ dextran,⁶¹ o polilisina⁶²), no obstante ninguno de ellos se

⁵⁶ a) Percec, V.; Cho, W. D.; Mosier, P. F.; Ungar, G.; Yeardley, D. J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 11061. b) Zhuo, R. X.; Du, B.; Lu, Z. R. *J. Control. Release* **1999**, *57*, 249. c) Fréchet, J. M. J. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2002**, *99*, 4782.

⁵⁷ Entendiendo por nanotecnología al campo de las ciencias aplicadas dedicado al estudio de la materia a escala nanométrica.

⁵⁸ a) Cooper, A. I.; Londono, D. J.; Wignall, G.; McClain, J. B.; Samulski, E. T.; Lin, J. S.; Dobrynin, A.; Rubinstein, M.; Burke, A. L.; Fréchet, J. M. J. *Nature* **1997**, *389*, 368. b) Brennecke, J. F. *Nature* **1997**, *389*, 333. c) Goetheer, E. L. V.; Baars, M. W. P. L.; Vorstman, M. A. G.; Meijer, E. W.; Keurentjens, J. T. F. *Proc 6th Meeting on Supercritical Fluids, Chemistry and Materials* **1999**, Nottingham UK. d) Peppas, N. A.; Brock, J. T.; Hilt, J. Z. Eds. "Nanotechnology in therapeutics: Current Technology and Applications", Horizon Bioscience, Wymonham **2007**.

⁵⁹ Sal de gadolinio (gadopentetato de dimeglumina, Gd-DTPA).

⁶⁰ Schmiedl, U.; Sievers, R. E.; Brasch, R. C.; Wolfe, C. L.; Chew, W. M.; Ogan, M. D.; Engeseth, H.; Lipton, V. M.; Moseley, E. *Radiology* **1989**, *170*, 351.

⁶¹ Wang, S. C.; Wikström, M. G.; White, D. L.; Klaveness, J.; Holtz, E.; Rongved, P.; Moseley, M. E.; Brasch, R. C. *Radiology* **1990**, *175*, 483.

está aplicando en clínica debido a su difícil eliminación renal. La compañía Schering AG ha testado, en animales, un dendrímero capaz de complejar veinticuatro unidades de gadolinio sobre su superficie, demostrando una eliminación renal cuantitativa, además de aumentar el tiempo de retención intravascular, lo que le convierte en una alternativa muy prometedora para la visualización de los vasos sanguíneos (Figura 1.22).⁶³

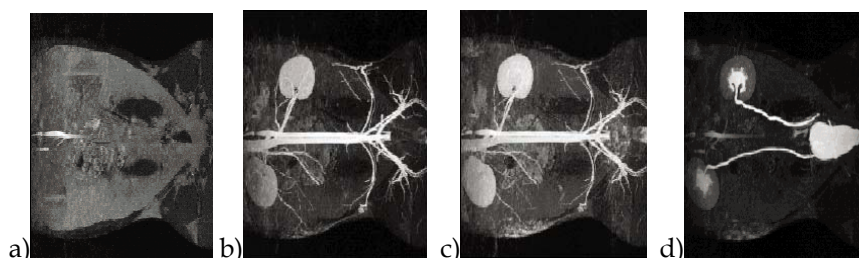


Figura 1.22: Dendrímeros como agente de contraste de RMI: a) Antes de inyectar. Inyección: b) 1 min, c) 10 min, d) 30 min.

Otra de las aplicaciones dentro del campo de la medicina es utilizarlos como nanotransportadores.⁶⁴ Pueden actuar como agentes de transferencia en terapia génica (los llamados vectores),⁶⁵ de hecho el PAMAM se ha probado con éxito como portador de material genético.^{40,66} Un reactivo comercial de transferencia génica es el llamado SuperFect, se trata de dendrímeros esféricos con

⁶² Schuhmann-Giampieri, G.; Schmitt-Willich, H.; Frenzel, T.; Press, W.-R.; Weinmann, H.-J. *Invest. Radiol.* **1991**, 26, 969.

⁶³ a) Wiener, E. C.; Brechbiel, M.W.; Brothers, H.; Magin, R. L.; Gansow O. A.; Tomalia, D. A.; Lauterbur, P. C. *Magn. Reson. Med.* **1994**, 31, 1. b) Tóth, E.; Pubanz, D.; Vauthey, S.; Helm, L.; Mehrbach, A. E. *Chem. Eur. J.* **1996**, 2, 1607. c) Brumby, T.; Rehwinkel, H. *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **1998**, 46, 175.

⁶⁴ a) Radowski, M. R.; Shukla, A.; von Berlepsch, H.; Böttcher, C.; Pickaert, G.; Rehage, H.; Haag, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 1265. b) Crampton, H. L.; Simanek, E. E. *Polym. Int.* **2007**, 56, 489.

⁶⁵ Los vectores transfieren los genes a través de la membrana celular hasta el núcleo. Actualmente se usan sobre todo liposomas y algunos virus modificados.

⁶⁶ a) Bielinska, A. U.; Yen, A.; Wu, H. L.; Zahos, K. M.; Sun, R.; Weiner, D. R.; Baker, J. R.; Roessler, B. *J. Biomaterials* **2000**, 21, 877. b) Chirila, T. V.; Rakoczy, P. E.; Garret, K. L.; Lu, X.; Constable, J. I. *Biomaterials* **2002**, 23, 321.

grupos amonio en su superficie capaces de interactuar con el ADN (cargado negativamente).^{40,67}

Las micelas unimoleculares se están empleando como transportadoras de fármacos.⁶⁸ Su estabilidad estructural permite atrapar en su interior gran cantidad de droga, para ser liberada gradualmente más tarde. Un ejemplo es el descrito por Fréchet en el que se encuentra oculto hasta un 11% en peso del antiinflamatorio no esteroídico indometacina, los estudios preliminares *in vitro* demuestran que posee buenas propiedades de liberación (Figura 1.23).⁶⁹

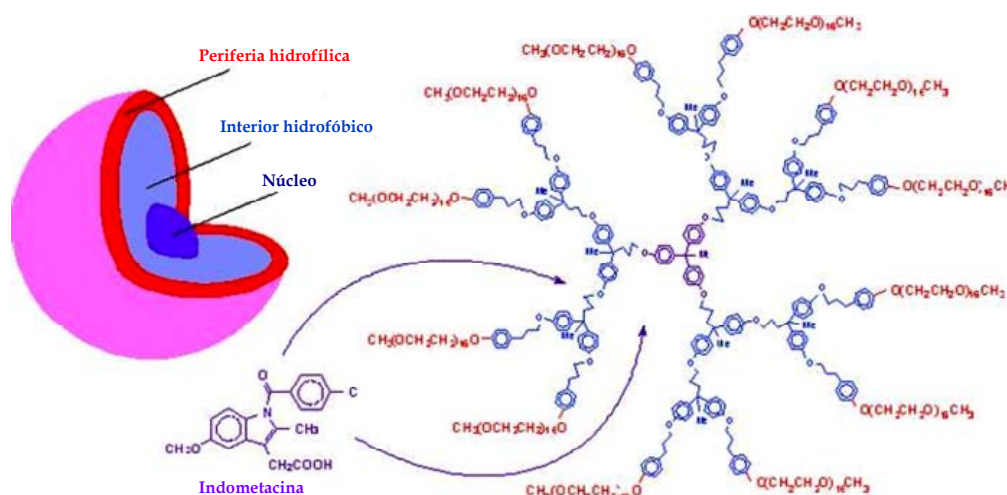


Figura 1.23: Micela dendrítica unimolecular empleada en la administración lenta de indometacina.

Aplicaciones en óptica

La manipulación de la frecuencia, fase, polarización o trayectoria de la luz tiene aplicaciones tecnológicas importantes. La introducción de grupos fotoactivos en los dendrímeros tiene por objeto la absorción y almacenaje de energía, o bien

⁶⁷ Boggon, T. J.; Shan, W. S.; Santagata, S.; Myers, S. C.; Shapiro, L. *Science* **1999**, 544, 2119.

⁶⁸ a) Hafez, I. M.; Cullis, P. R. *Adv. Drug. Deliv. Rev.* **2001**, 47, 139. b) Gradzielski, M. J. *Phys. Condens. Matter.* **2003**, 15, R655. c) Dufes, C.; Muller, J. M.; Couet, W.; Olivier, J. C.; Uchegbu, I. F.; Schatzlein, A. G. *Pharm. Res.* **2004**, 21, 101. d) Dalhaimer, P.; Bermudez, H.; Discher, D. E. *J. Polym. Sci., Part B: Polym. Phys.* **2004**, 42, 168. e) Dhanikula, R. S.; Hilden, P. *Bioconjugate Chem.* **2006**, 17, 29.

⁶⁹ Liu, M.; Kono, K.; Fréchet, J. M. J. *J. Control Release* **2000**, 65, 121.

su manipulación reversible mediante luz. El empleo de cromóforos que permitan la absorción de energía y su transferencia hacia el núcleo, a través de enlaces covalentes, da lugar a la obtención de antenas moleculares.⁷⁰

Por otro lado, el ambiente en el que se encuentra el cromóforo va a afectar a las propiedades físicas de la molécula como la absorción, emisión o el comportamiento fotoquímico. Esta característica permite manipular las propiedades ópticas resultantes. Jiang y Aida estudiaron los efectos morfológicos sobre las antenas dendriméricas en una serie de porfirinas libres sustituidas con dendrones de diferentes generaciones.^{70g,i} La transferencia de energía de excitación es mucho más eficaz cuando la porfirina se encuentra completamente encapsulada, lo que indica un efecto de cooperatividad de las subunidades dendríticas cuando la morfología es esférica (Figura 1.24).

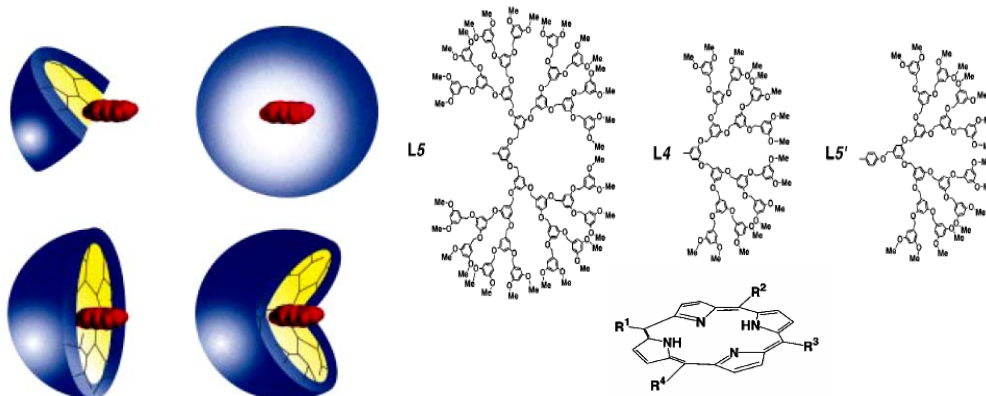


Figura 1.24: Antena molecular con un núcleo de porfirina.

⁷⁰ a) Xu, Z. F.; Moore, J. S. *Acta Polymer.* **1994**, 45, 83. b) Wang, P. W.; Liu, Y. J.; Devadoos, C.; Bharathi, P.; Moore, J. S. *Adv. Mater.* **1996**, 8, 237. c) Tomoyose, Y.; Jiang, D.-L.; Jin, R.-H.; Aida, T.; Yamashita, T.; Horie, K.; Yashima, E.; Okamoto, Y. *Macromolecules* **1996**, 29, 5236. d) Devadoss, C.; Bharathi, P.; Moore, J. S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1997**, 36, 1633. e) Jiang, D.-L.; Aida, T. *Nature* **1997**, 388, 454. f) Kawa, M.; Fréchet, J. M. J. *Chem. Mater.* **1998**, 10, 286. g) Jiang, D.-L.; Aida, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 10895. h) Adronov, A.; Fréchet, J. M. J. *Chem. Commun.* **2000**, 1701. i) Choi, M. S.; Aida, T.; Yamazaki, T.; Yamazaki, I. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, 40, 3194. j) Nantalaksakul, A.; Reddy, D. R.; Bardeen, C. J.; Thayumanavan, S. *Photosynthesis Research* **2006** 87, 133.

Catálisis

Los factores más importantes para mimetizar la acción de las enzimas son la existencia de un entorno aislado, que la reacción se pueda repetir durante varios ciclos, y que el producto final no desactive al catalizador

Diederich preparó metalodendrimeros que contienen porfirinas en sus núcleos y ha estudiado como afecta el entorno dendrimérico a sus propiedades electro y fotoquímicas; en concreto ha obtenido un modelo de transferencia de electrones similar al *citocromo C* (Figura 1.25).⁷¹ En esta proteína el potencial de reducción se encuentra afectado por la presencia de un polipéptido globular que engloba al centro electroquímico.

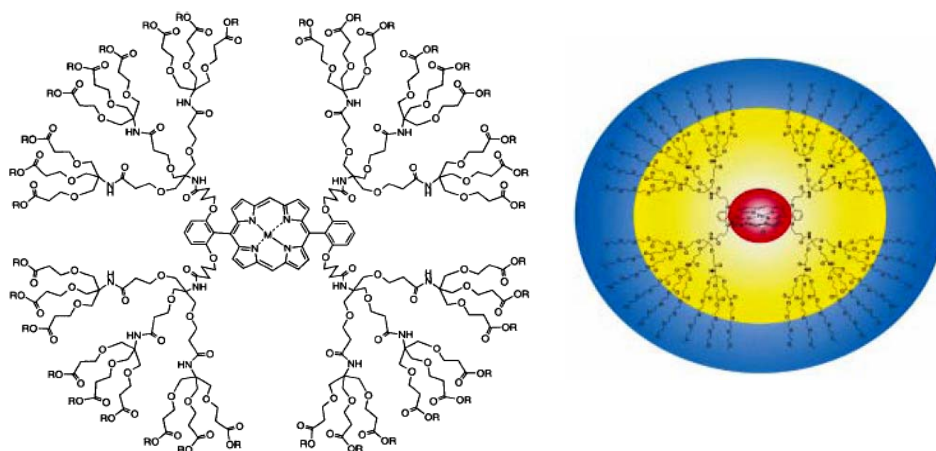


Figura 1.25: Modelo de transferencia electrónica de la proteína citocromo C publicado por Diederich.

El núcleo de porfirina está claramente afectado por la estructura dendrítica, ya que al aumentar el número de generaciones, el primer potencial de

⁷¹ a) Dandliker, P. J.; Diederich, F.; Gross, M.; Knobler, C. B.; Louati, A.; Sanford, E. M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 1739. b) Dandliker, P. J.; Diederich, F.; Gisselbrecht, J.-P.; Louati, A.; Gross, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 2725. c) Dandliker, P. J.; Diederich, F.; Gisselbrecht, J. P.; Louati, A.; Gross, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 34, 2725. d) Dandliker, P. J.; Diederich, F.; Zingg, A.; Gisselbrecht, J.-P.; Gross, M.; Louati, A.; Sanford, E. M. *Helv. Chim. Acta* **1997**, 80, 1773. e) Weyermann, P.; Gisselbrecht, J.-P.; Boudon, C.; Diederich, F.; Gross, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 3215.

reducción se hace más negativo, y el de oxidación menos positivo. Esta variación es similar a la observada entre el citocromo C y el heme citocromo C.^{71c}

Un factor importante a tener en cuenta en los sistemas catalíticos es la liberación rápida del producto del sitio activo del catalizador (*turnover*). Fréchet describió un nanoreactor que combina la acción catalítica con una rápida y dirigida transferencia de masa.⁷² El dendrímero constituido por una periferia alifática y un interior polar, acelera la reacción de eliminación de un haluro de alquilo terciario en un disolvente alifático, al introducirse en la cavidad de la macromolécula. El medio polar del núcleo favorece el estado de transición de la reacción, dando lugar al alqueno; éste, que presenta una baja polaridad, tiende a salir al exterior (parte apolar) por lo que es eliminado rápidamente del sitio activo. La reacción tiene lugar cuantitativamente empleando un 0.01% de catalizador y carbonato potásico para neutralizar el ácido (Figura 1.26).^{72b}

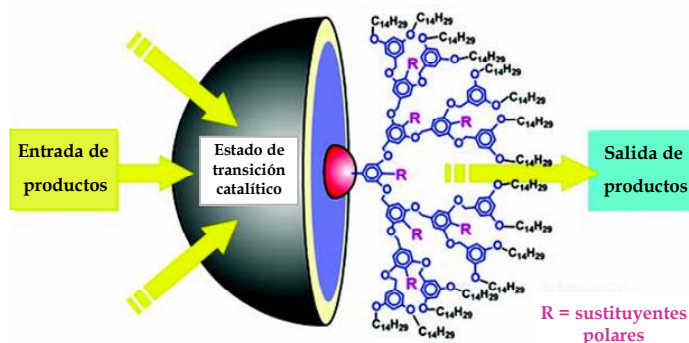


Figura 1.26: Nanoreactor catalítico de Fréchet.

Otra de las características de estas macromoléculas es que combinan las ventajas de los catalizadores heterogéneos y homogéneos (altamente solubles, extensa área superficial y se recuperan fácilmente del medio de reacción).⁷³ El carbosilano dendrítico desarrollado por van Koten posee en su superficie

⁷² a) Piotti, M. E.; Rivera, F.; Bond, R.; Hawker, C. J.; Fréchet, J. M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 9471.

b) Hecht, S.; Fréchet, J. M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 695.

⁷³ a) Tomalia, D. A.; Dvornic, P. R. *Nature* **1994**, 372, 617. b) Lee, J.-J.; Ford, W. T.; Moore, J. A.; Li, Y. *Macromolecules* **1994**, 27, 4632. c) Hecht, S.; Fréchet, J. M. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 74. d) Ooe, M.; Murata, M.; Mizugaki, T.; Ebitani, K.; Kaneda, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 1604.

complejos de arilníquel II, catalizando la reacción de Kharahch (transformación del tetracloruro de carbono en metacrilato de metilo).⁷⁴ Aunque su actividad es ligeramente inferior al monómero de níquel, muestra excelentes resultados en cuanto a la regioespecificidad de la reacción.

Calixarenos como plataformas para la construcción de dendrímeros

La capacidad de un dendrímero para encapsular a un sustrato va a depender de las características de su patrón fractal y de la naturaleza de los grupos funcionales situados en la periferia y en el interior. Su diseño se convierte por tanto, en la etapa clave de todo el proceso, siendo imprescindible que los grupos funcionales elegidos para el reconocimiento del sustrato estén dispuestos con la geometría óptima para que puedan actuar adecuadamente. Este hecho ha determinado que la elección del núcleo de crecimiento haya tomado una importancia adicional en la síntesis de endoreceptores dendríméricos, al ser el encargado de orientar a los dendrones en el espacio.

Los calix[n]arenos, oligómeros cíclicos de *p*-*terc*-butilfenol, poseen una geometría de cono truncado o copa, mostrando la parte más abierta en el cerco superior y la más cerrada en el inferior, dejando una cavidad en su interior, lo que permite utilizarlos como receptores.⁷⁵ Sin embargo, tienen la desventaja de que no son rígidos, presentan un equilibrio entre dos conformaciones *cono*.⁷⁶ Esta

⁷⁴ Kanapen J. W. J.; van der Made, A. W.; de Wilde, J. C.; van Leeuwen, P. W.; Wijkens, P.; Grove, D. M.; van Koten, G. *Nature* **1994**, 372, 659.

⁷⁵ Para libros y revisiones sobre calixarenos ver: a) Gutsche, C. D. "Calixarenes", Stoddart, J. F., Ed. Monographs in Supramolecular Chemistry, No. 1, Royal Society of Chemistry, London **1989**. b) Vicens, J.; Böhmer, V. Eds. "Calixarenes: Versatile Class of Macrocyclic Compounds", Kluwer Academic Pub., Dordrecht **1990**. c) Böhmer, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, 34, 713. d) Ikeda, A.; Shinkai, S. *Chem. Rev.* **1997**, 97, 1713. e) Gutsche, C. D. "Calixarenes Revisited, Monographs in Supramolecular Chemistry", Stoddart, J. F. Ed. Royal Society of Chemistry, Cambridge, **1998**, vol 1. f) Böhmer, V.; Harrowfield, J.; Vicens, J. Eds. "Calixarenes 2001", Kluwer Academic Pub., Dordrecht **2001**.

⁷⁶ Cuando todos los grupos fenólicos están dirigidos hacia el mismo lado del plano definido por los grupos metilénicos entre los anillos aromáticos, se dice que el calixareno se encuentra en conformación *cono*.

inversión del macrociclo se produce por rotación de los anillos aromáticos a través de la cavidad, aunque su flexibilidad puede restringirse por *O*-alquilación.⁷⁵

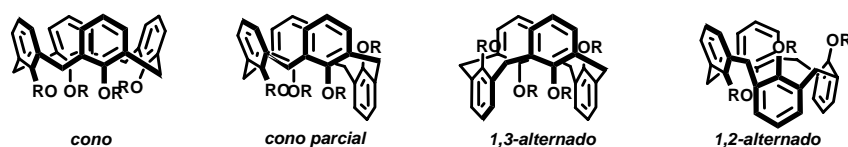


Figura 1.27: Diferentes conformeros posibles del calix[4]areno.

Concretamente, los calix[4]arenos pueden encontrarse en cuatro conformaciones preferentes: *cono*, *cono parcial*, *1,2-* y *1,3-alternada*, que pueden fijarse por *O*-alquilación con cadenas de tres o más átomos de carbono, siendo la base utilizada en esta reacción la responsable de la conformación obtenida (Figura 1.27).⁷⁷ Esta característica determina que puedan usarse como plataformas sobre las que ubicar los grupos funcionales encargados del reconocimiento molecular, o bien como el núcleo de los dendrímeros.⁷⁸

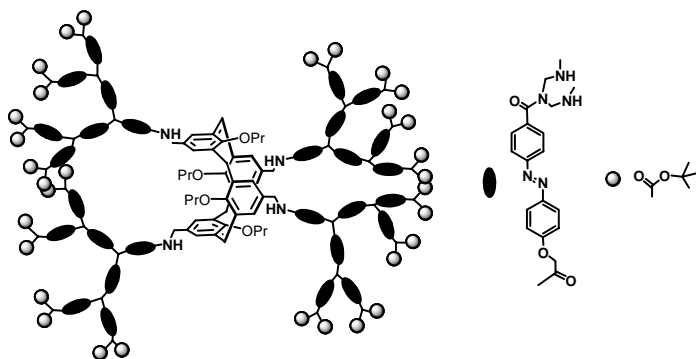


Figura 1.28: Dendrímero de Nagasaki con un núcleo de calix[4]areno en conformación 1,3-alternada.

Uno de los primeros ejemplos descritos se debe a Nagasaki en 1997, que utilizando un calix[4]areno en conformación *1,3-alternada* como núcleo, distribuye

⁷⁷ Shinkai, S. *Tetrahedron*, **1993**, 49, 8933.

⁷⁸ a) Ferguson, G.; Gallagher, J. F.; McKerver, M. A.; Madigan, E. J. *Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, 599. b) Baklouti, L.; Cheriaa, N.; Mahouachi, M.; Abidi, R.; Kim, J. S.; Kim, Y.; Vicens, J. J. *Inclusion Phenom. Macrocy. Chem.* **2006**, 54, 1. c) Baldini, L.; Casnati, A.; Sansone, F.; Ungaro, R. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, 36, 127.

globularmente a los dendrones en el espacio. Estas ramas están constituidas por grupos foto activos, de forma que por acción de la luz se produce un cambio en la disposición espacial de la macromolécula. Fue diseñado como sistema dosificador de fármacos (Figura 1.28).⁷⁹

La simetría que aporta la conformación *cono* de estos macrociclos permite orientar adecuadamente a los sustituyentes en el espacio, propiedad que es difícil de obtener con otro tipo de plataformas. Nierengarten publicó un calix[4]areno en el que todas las unidades de oligofenil vinileno (OPV) se orientan hacia el mismo lado del plano, lo que conlleva la modificación de las propiedades electrónicas del OPV (Figura 1.29a).⁸⁰

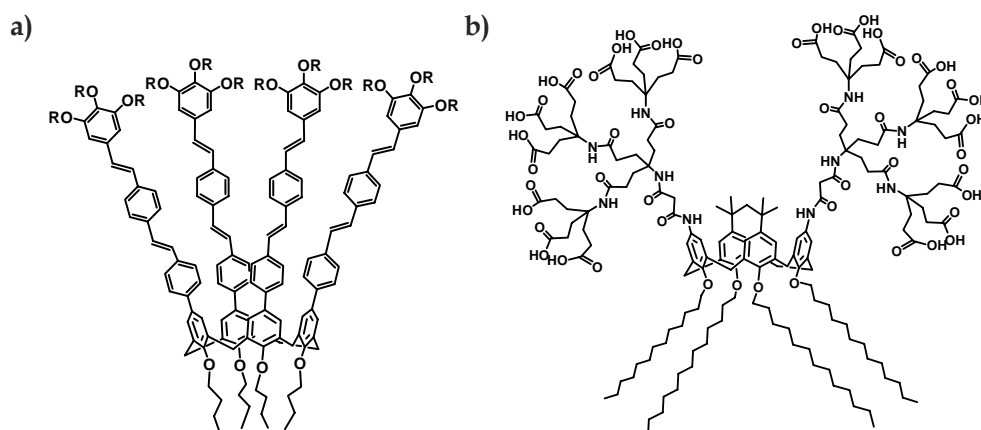


Figura 1.29: a) Calix[4]OPV de Nierengarten. b) Dendricalixareno anfifílico de Kellermann.

Kellermann ha preparado un dendricalixareno anfifílico, que posee sobre su superficie ácidos carboxílicos, mientras que el núcleo tiene carácter apolar. La conformación *cono* del núcleo le permite auto-asociarse, a través de enlaces de hidrógeno, dando lugar a micelas (Figura 1.29b).⁸¹

⁷⁹ Nagasaki, T.; Tamagaki, S.; Ogino, K. *Chem. Lett.* **1997**, 19, 717.

⁸⁰ a) Gu, T.; Accorsi, G.; Armaroli, N.; Guillon, D.; Nierengarten, J. F. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 2309.

b) Gu, T.; Accorsi, G.; Ceroni, P.; Marconi, G.; Armaroli, N.; Nierengarten, J. F. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 6432.

⁸¹ Kellermann, M.; Bauer, W.; Hirsch, A.; Scade, B.; Ludwig, K.; Böttcher, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 2959.

Roy ha sintetizado una serie de calixarenos, solubles en agua, que presentan de cuatro a dieciséis ligandos de *N*-acetilgalactosamina.⁸² Ha evaluado, mediante la técnica ELLA⁸³ su afinidad frente a la aglutinina de *Vicia villosa* (VVA), una lectina previamente empleada en estudios de afinidad con derivados α -D-GalNAc, mostrando una potencia doce veces superior a la de la α -D-GalNAc. Este material se utiliza como un dispositivo bioanalítico al adsorberse directamente sobre una superficie lipófila de poliestireno (Figura 1.30).

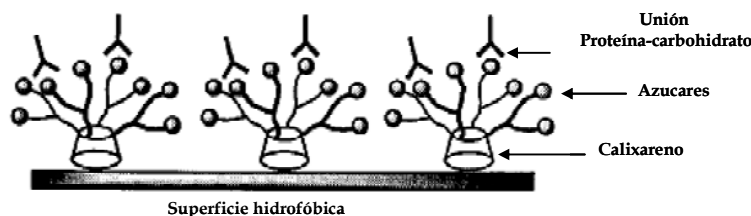


Figura 1.30: Glicocalix[4]areno usado como antígeno sobre una superficie hidrofóbica de poliestireno.

El control de la direccionalidad que aportan los calix[4]arenos no ha sido la única cualidad empleada en el diseño de dendrímeros, sus cavidades han servido de inspiración para utilizarlas como receptores. En el año 2003 Rudkevich, con el fin de aportar características complejantes y de multicavidad a estas macromoléculas, describió una serie de péptido-dendrímeros que poseen calix[4]arenos en los extremos de los dendrones.⁸⁴ Estudios preliminares de ¹H-RMN y espectrometría de masas (MALDI) demostraron que era capaz de extraer eficazmente iones sodio de una disolución acuosa.

En los últimos diez años han aparecido en la bibliografía varios ejemplos de macromoléculas formadas por la unión covalente de un número determinado de calixarenos, que tienen cierta semejanza estructural con un dendrímero.^{78b} En 2002 Pappalardo, sintetizó el primero de ellos constituido por un calix[4]areno, a cuyo cerco inferior (posiciones fenólicas) se han unido, mediante puentes etilénicos, dos calix[5]arenos, aunque hasta el momento no se han descrito

⁸² Roy, R.; Kim, J. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 629.

⁸³ Siglas en inglés de "Enzyme-Linked Lectin Assay".

⁸⁴ Xu, H.; Kinsel, G. R.; Zhang, J.; Li, M.; Rudkevich, D. M. *Tetrahedron* **2003**, 59, 5837.

estudios de complejación.⁸⁵ En ese mismo año Gutsche, enlaza tres calix[5]arenos sobre una plataforma aromática (Figura 1.31).⁸⁶ Este multireceptor adopta conformaciones diferentes, dependiendo del tamaño y forma del sustrato. Actuando como tres cavidades independientes cuando el sustrato es pequeño, o como una cavidad única gracias al efecto cooperativo de los tres macrociclos.

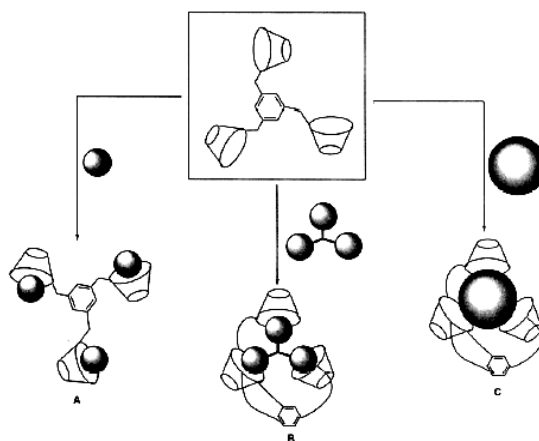


Figura 1.31: Representación esquemática de la complejación supramolecular del tricalixareno de Gutsche.

En realidad el primer ejemplo propiamente dicho de un dendrímero basado en calixarenos es el descrito por Lhotak y Shinkai, que utilizando un calix[4]areno como núcleo unen sus posiciones fenólicas a otros cuatro macrociclos, a través de un espaciador. Sin embargo, la superestructura generada es demasiado flexible y las únicas cavidades existente son las de los macrociclos (Figura 1.32a).⁸⁷

⁸⁵ Notti, A.; Occhipinti, S.; Pappalardo, S.; Parisi, M. F.; Pisagatti, A.; White, A. J. P.; Williams, D. J. J. *Org. Chem.* **2002**, 67, 7569.

⁸⁶ Wang, J.; Gutsche, C. D. *J. Org. Chem.*, **2002**, 67, 4423.

⁸⁷ Lhotak, P.; Shinkai, S. *Tetrahedron* **1995**, 51, 7681.

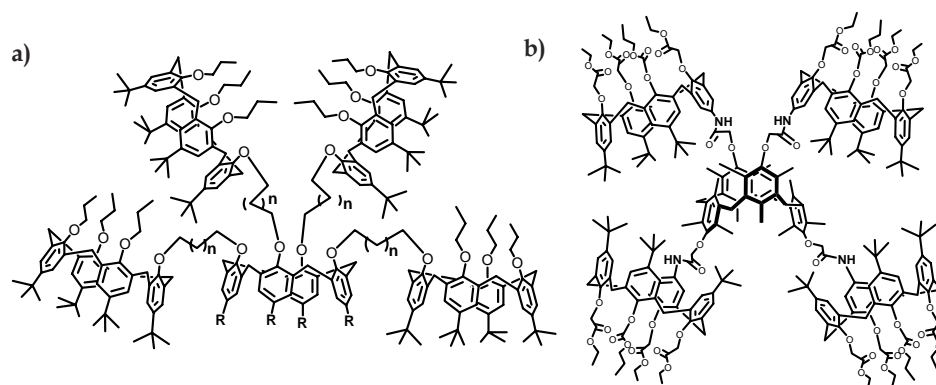


Figura 1.32: a) Primera estructura dendrímica basada en calixarenos. b) Pentacalix[4]areno de Böhmer.

A partir de este momento empiezan a surgir nuevos compuestos que pueden considerarse el primer paso para la obtención de estructuras dendrímicas (G1) basadas en calixarenos.^{78a,b} En el ejemplo descrito por Böhmer, el macrociclo en conformación *1,3-alternada* se une a un espaciador por *O*-alquilación, y el compuesto generado se hace reaccionar con otros calixarenos mediante formación de amidas.⁸⁸ Los estudios preliminares indican que compleja Na^+ selectivamente (Figura 1.32b).

Existen muy pocos ejemplos descritos sobre dendrímeros basados en calixarenos en los que se haya alcanzado la segunda generación.^{78b,89} En 2002 Beer, publicó la síntesis del primero de ellos, utilizando la metodología descrita por Böhmer.^{89a} Este tipo de estructuras dejan aparentemente una cavidad interior, no muy bien definida y abierta, ya que al existir un metileno en la unión entre los grupos fenol y amida se pierde el control de la forma global de la molécula (Figura 1.33).

⁸⁸ Mogck, O.; Parzuchowski, P.; Nissnen, M.; Böhmer, V.; Rokicki, G.; Rissanen, K. *Tetrahedron* **1998**, 54, 10053.

⁸⁹ a) Szemes, F.; Drew, M. G. B.; Beer, P. D. *Chem. Commun.* **2002**, 1228. b) Bu, J.-H.; Zheng, Q.-Y.; Chen, C.-F.; Huang, Z.-T. *Tetrahedron* **2005**, 61, 897. c) Cheriaa, N.; Abidi, R.; Vicens, J. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 1533. d) Cheriaa, N.; Mahouachi, M.; Amel, B. O.; Baklouti, L.; Kim, Y.; Abidi, R.; Vicens, J. *Supramol. Chem.* **2006**, 18, 265.

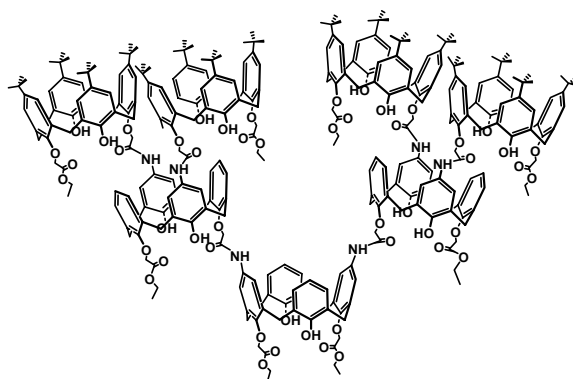


Figura 1.33: Dendrímero de Beer basado en calix[4]arenos.

Otros ejemplos no menos importantes son los publicados por Bu,^{89b} y Vicens.^{89c,d} El primero de ellos utiliza el método convergente para prepararlo y tiene aplicaciones como extractante de Cs(I) de las mezclas acuosas ácidas procedentes de los residuos nucleares. El segundo fue sintetizado tanto por el método divergente como por el convergente, obteniéndose resultados similares en ambos casos (Figura 1.34).

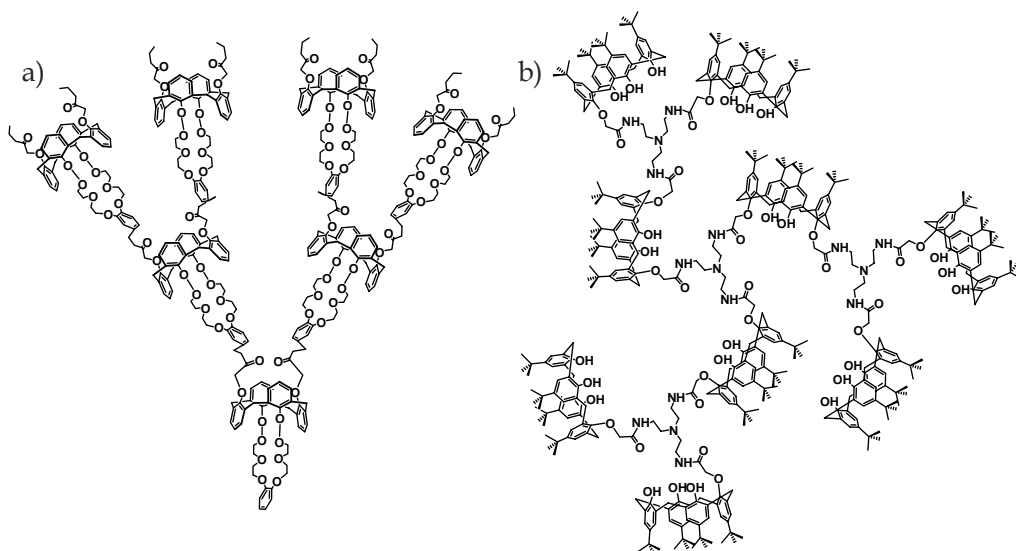


Figura 1.34: Dendrímeros de segunda generación de a) Bu, y b) Vicens.

CAPÍTULO 1

Introducción y objetivos

1.2 Objetivos

En general los dendrímeros, gracias a la flexibilidad de los dendrones, encapsulan en su interior a determinadas moléculas por interacciones no covalentes; aunque esto no significa que posean cavidades permanentes y rígidas. Los disolventes entran libremente ocupando el volumen interior y manteniendo la estructura globular, pero cuando son eliminados, la macromolécula puede colapsar rápidamente, haciendo salir también a los sustratos atrapados en el interior.

Una estrategia para rigidificar estas estructuras consiste en utilizar la coordinación metálica para dar forma al interior del dendrímero como en el ejemplo desarrollado por Stang, en que la periferia del compuesto está constituida por dendrones flexibles difuncionalizados con grupos dadores de tipo piridínico, mientras que en su interior se encuentra un hueco hexagonal o romboidal rígido formado por auto-asociación de los dendrones con derivados ditópicos de platino (Figura 1.35).⁹⁰

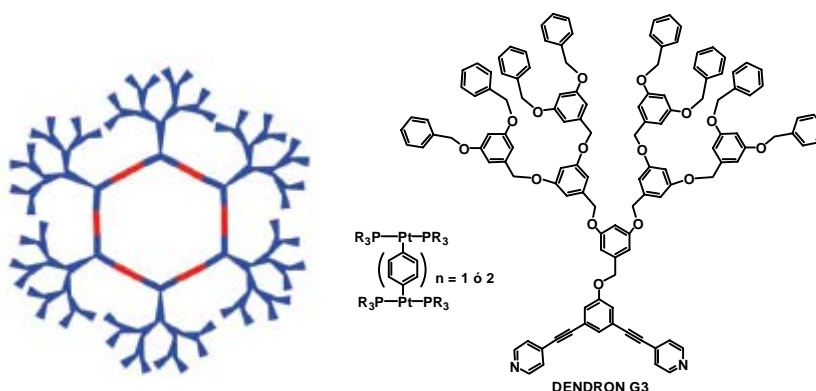


Figura 1.35: Metalodendrímtero con cavidades controladas descrito por Stang.

⁹⁰ Yang, H-B.; Hawkrige, A. M.; Huang, S. D.; Das, N.; Bunge, S.; Muddiman, D. C.; Stang, P. J. J. *Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 2120.

Otro método para controlar este espacio interior y sobre todo su accesibilidad, consiste en introducir grupos sensibles a estímulos externos que impliquen un cambio en la forma o conformación del dendrímero. Normalmente, los más utilizados son variaciones de pH o por acción de la luz.⁹¹

La introducción de grupos fotocromáticos como los azo en la estructura de estas macromoléculas, les confiere propiedades ópticas determinadas o les convierte en dispositivos moleculares, al ser capaces de responder a estímulos externos gracias a la fotoisomerización *trans-cis*.

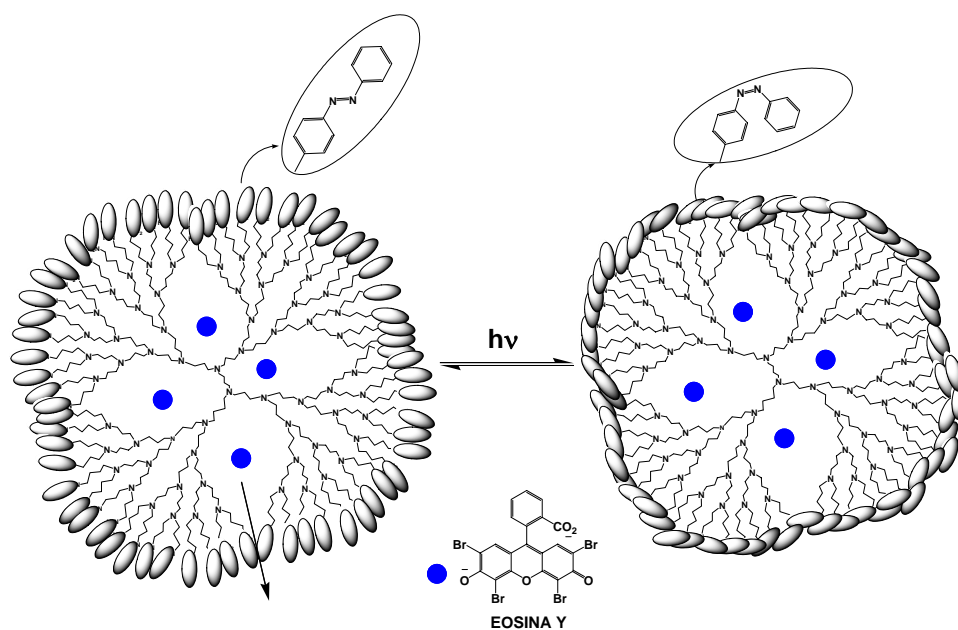


Figura 1.36: Caja dendrítica fotoactiva de Balzani y Vögtle.

Cuando el grupo fotoisomerizable forma parte del núcleo del dendrímero, esta transformación implica un cambio en la direccionalidad de los dendrones, y por tanto en la forma de la molécula final. Esta circunstancia implica, en muchos

⁹¹ a) Junge, D. M.; McGrath, D. V. *Chem. Commun.* **1997**, 857. b) Liao, L-X.; Junge, D. M.; McGrath, D. V. *Macromolecules* **2002**, 35, 319. c) Dirksen, A.; De Cola, L. C. R. *Chimie* **2003**, 6, 873. c) Momotake, A.; Arai, T. *Polymer* **2004**, 45, 5369.

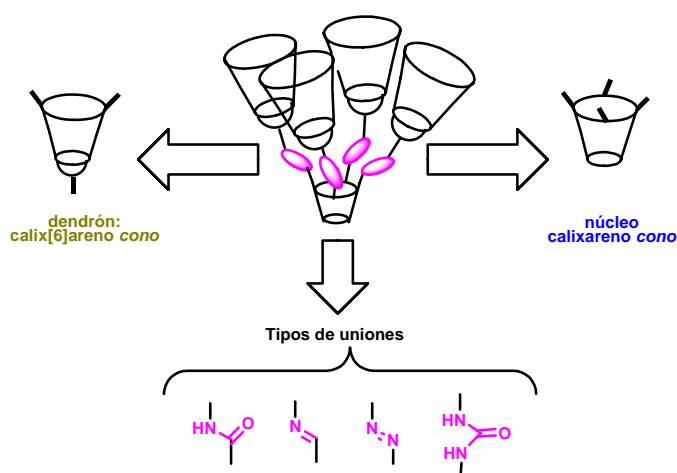
casos, la pérdida de sus propiedades como contenedor molecular o como micela.⁹² Ahora bien, si este grupo se encuentra en los dendrones o en la superficie, esta isomerización controla la accesibilidad al espacio interior.⁹³ Un ejemplo destacado lo constituye la polipropileno imina fotoactiva descrita por Balzani y Vögtle, demostrando que la forma *cis* es la más eficaz como receptor de la eosina Y (Figura 1.36).^{93a}

Una estrategia que no se ha abordado todavía consiste en utilizar subunidades grandes y rígidas conectadas por espaciadores cuyos grados de libertad estén restringidos. De esta manera, se podría dominar la movilidad del dendrímero originando espacios definidos sin necesidad de alcanzar un alto número de generaciones. En este sentido los calixarenos surgen como unos excelentes candidatos, no obstante los ejemplos descritos hasta el momento presentan formas muy abiertas y flexibles, por lo que su capacidad como receptores está limitada a la cavidad del macrociclo. En la mayoría de los casos, si se exceptúan los ejemplos descritos por Nierengarten^{80a} y por Pappalardo,⁸⁵ se han empleado calix[4]arenos en los que es relativamente sencillo controlar la conformación

El objetivo de esta Tesis Doctoral consiste en diseñar, sintetizar y estudiar dendrímeros semirígidos basados en calixarenos en conformación *cono*, de forma que den lugar a compuestos densamente estructurados desde las primeras generaciones. La síntesis se realizará por unión covalente entre el núcleo y los dendrones. Con el fin de que éstos queden orientados y sus cavidades interiores perfectamente controladas se utilizarán espaciadores poco flexibles. Los dendrones estarán constituidos por calix[6]arenos, de tal forma que puedan unirse al núcleo por el cerco inferior y ramificarse por el superior. A su vez el núcleo del dendrímero estará formado por calix[4] ó calix[6]arenos, orientando a los dendrones hacia el mismo lado del plano, formando las paredes de los huecos propuestos (Esquema 1.1).

⁹² a) Imai, M.; Arai, T. *Tetrahedron Lett* **2002**, 43, 5265. b) Momatake, A.; Arai, T. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 4131.

⁹³ a) Archut, A.; Azzellini, G. C.; Balzani, V.; Cola, L. D.; Vögtle, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 12187. b) Dirksen, A.; Zuidema, E.; Williams, R. W.; De Cola, D.; Kauffmann, C.; Vögtle, F.; Roque, A.; Pina, F. *Macromolecules* **2002**, 35, 2743.



Esquema 1.1: Esquema retrosintético de la estructura básica del dendrímero.

La funcionalización selectiva de los calixarenos está bien establecida lo que permite diseñar las macromoléculas deseadas con simetría C_2 , C_3 ó C_4 .⁷⁵ Este hecho determinará, en principio, que los espacios interiores de los compuestos propuestos puedan tener las características generales siguientes:

- Estarán definidos por la pared aromática que forman los calixarenos, siendo abiertos en el caso de los dendrímeros con simetría C_2 , y compactos en el caso de los dendrímeros con simetría C_4 .
- Los huecos presentarán un carácter hidrófobo, pero además se pueden establecer interacciones de tipo CH- π , π - π , o catión- π .
- El núcleo al estar formado por un calix[4] ó un calix[6]areno aporta una cavidad adicional tapizada por anillos aromáticos, lo que puede permitir el reconocimiento de sustratos cargados al orientar la carga positiva hacia su interior.

Se eligieron los grupos amida, imina, azo, o urea, debido a que poseen pocos grados de libertad y con los que además se pretende dotar al dendrímero, con cada uno de ellos, de características adicionales para el reconocimiento de los sustratos (Esquema 1.1):

- **Imina:** Aportará rigidez pero ninguna interacción adicional.

- **Amida y urea:** Introducirán grupos capaces de formar enlaces de hidrógeno en el interior de la cavidad.
- **Azo:** Permitirá controlar la apertura y cierre del dendrímero por acción de la luz. En este caso se combinan las dos estrategias, rigidificación de los huecos y control externo de la apertura y cierre de la estructuras.

En concreto los objetivos propuestos son los siguientes:

1. Elección y síntesis de las subunidades necesarias para la construcción del dendrímero

a) Elección y funcionalización del núcleo.

Al realizar un análisis retrosintético general, se observa que los núcleos deben estar funcionalizados en las posiciones *para* de los calixarenos con grupos ácido, aldehído o aminas, o bien que estos macrociclos presenten la posición *para* libre, con el fin de que puedan establecerse las uniones previamente fijadas (Esquema 1.1).

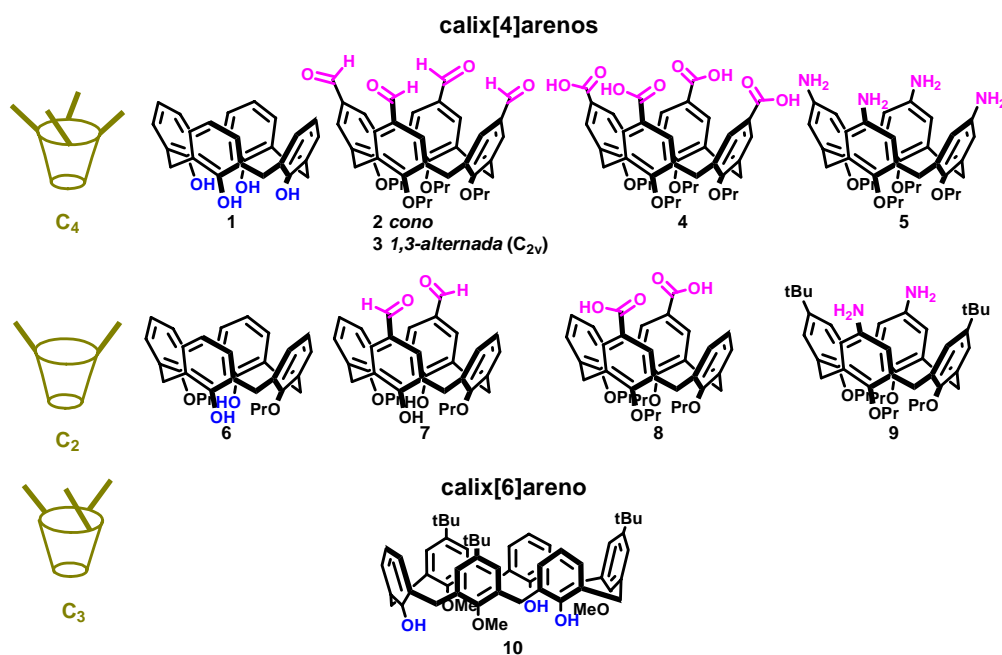


Figura 1.37: Calixarenos 1-10 que van a constituir el núcleo del dendrímero.

El núcleo va a exhibir simetría C_2 ó C_4 para lo cuál se van a utilizar calix[4]arenos en conformación *cono* funcionalizados en dos o en todas las posiciones *para* (**1-9**). El compuesto **3** que está tetra-funcionalizado con grupos aldehído en conformación *1,3-alternada* se ha elegido como modelo para estudiar el efecto que tiene la congestión estérica durante el proceso de síntesis. Un núcleo con simetría C_3 lo constituye el calix[6]areno tri-*O*-metilado en posiciones alternas **10** (Figura 1.37).

b) Elección del calix[6]areno base que va a formar el dendrón

La primera dificultad del proyecto estriba en obtener calix[6]arenos en una conformación *cono* fijada. La estrategia comúnmente empleada para lograrlo consiste en unir dos o tres anillos fenólicos mediante un espaciador, manteniéndose el confórmero deseado por formación de enlaces de hidrógeno.⁹⁴ Sin embargo, está descrito que este tipo de macrociclos adoptan una conformación *cono* ó *1,2,3-alternada* en función del resto alquilo que se sitúe sobre el resto de los fenoles.⁹⁵

Se eligió el espaciador que posee una unidad de *m*-xilileno uniendo posiciones fenólicas opuestas (anillos 1,4) debido a que la introducción de un grupo funcional adicional en la posición 5 permitirá la unión a los núcleos elegidos, manteniendo la direccionalidad deseada. Será necesario sintetizar los compuestos **11-13**, que aunque están descritos en la bibliografía, su estudio conformacional no está completo (Figura 1.38).^{94c,95c}

⁹⁴ a) Kanamathareddy, S.; Gutsche, C. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 6572. b) Takeshita, M.; Nishio, S.; Shinkai, S. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4032. c) Otsuka, H.; Araki, K.; Matsumoto, H.; Harada, T.; Shinkai, S. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4862. d) Saiki, T.; Goto, K.; Tokitoh, N.; Goto, M.; Okazaki, R. *J. Organomet. Chem.* **2000**, *611*, 146.

⁹⁵ a) Ross, H.; Thondorf, I.; Lüning, U. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1998**, 1313. b) Akine, S.; Goto, K.; Kawashima, T. *J. Inclusion Phenom. Macrocy. Chem.* **2000**, *36*, 119. c) Akine, S.; Goto, K.; Kawashima, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2001**, *74*, 2167. d) Akine, S.; Goto, K.; Kawashima, T. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1171.

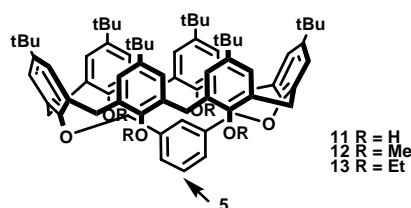


Figura 1.38: Compuestos 11-13.

Con el fin de restringir la movilidad conformational de estos macrociclos se prepararán los calix[6]arenos **14-19**. Con este estudio se pretende determinar el tamaño mínimo de la cadena alquílica, situada sobre el resto de grupos fenólicos, para mantener al calix[6]areno en la conformación deseada (Figura 1.39).

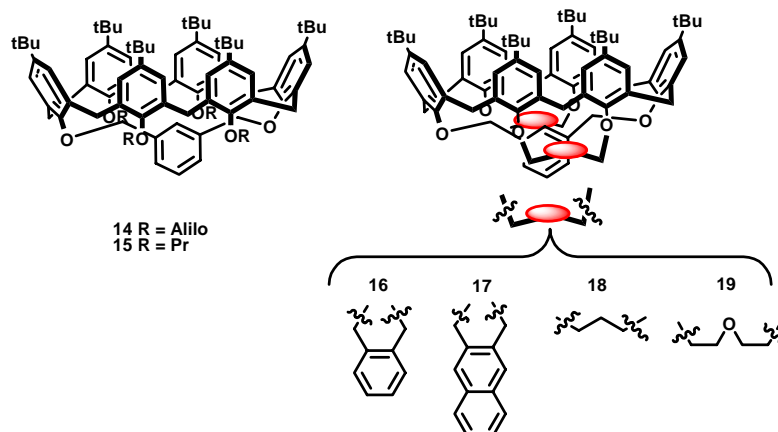


Figura 1.39: Compuestos 14-19.

c) Funcionalización del dendrón G1 para su unión al núcleo⁹⁶

Una vez seleccionada la unidad básica se abordará la funcionalización del calix[6]areno que actuará como dendrón, y dado que la unión entre éste y los núcleos elegidos se va a llevar a cabo mediante grupos amida, imina, azo o urea, será necesario funcionalizarlo en la posición 5 de la unidad de *m*-xililendioxi con grupos amina o ácido carboxílico. Por lo tanto, se propone la preparación de los compuestos **20** y **21** que darán lugar a los dendrímeros G1 (Figura 1.40).

⁹⁶ Los compuestos recogidos en este apartado se van a considerar dendrones G1 aunque todavía no hayan sido funcionalizados con los grupos adecuados para su posterior ramificación.

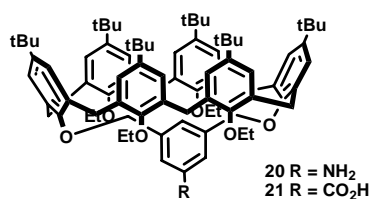


Figura 1.40: Compuestos 20 y 21.

2. Síntesis de los dendrímeros G1

La unión dendrón-núcleo se abordará mediante diferentes tipos de unión:

- a) Se propone la síntesis de los compuestos **22** y **23** con simetría C₂ y C₄ respectivamente, mediante acoplamientos de tipo amida (Figura 1.41).

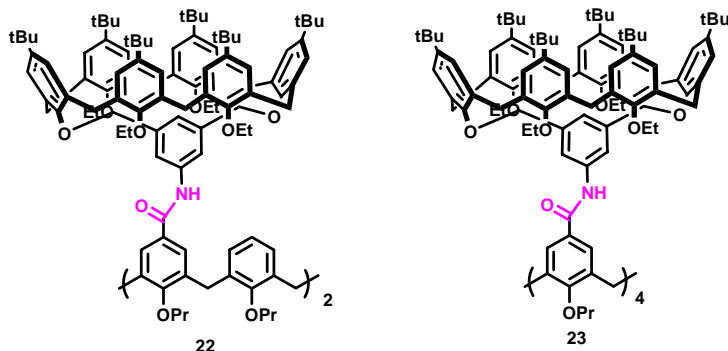


Figura 1.41: Dendrímeros de primera generación 22 y 23.

- b) Se plantea la preparación de los compuestos **24** y **25** con simetría C₂ y C₄ respectivamente, que presentan grupos imina en su estructura (Figura 1.42).

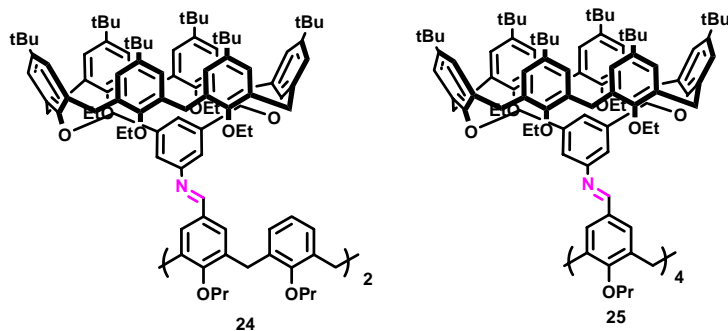


Figura 1.42: Dendrímeros de primera generación 24 y 25.

- c) Se pretende obtener los compuestos **26-28** que poseen grupos azo en su estructura (Figura 1.43).

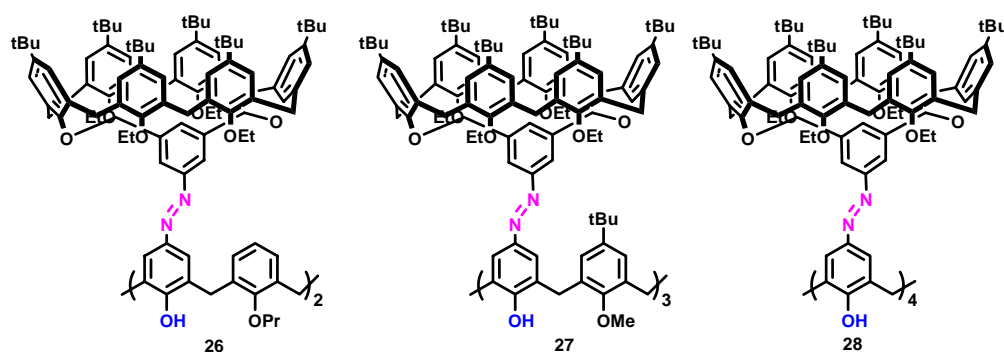


Figura 1.43: Dendrímeros de primera generación 26-28.

- d) Por último se proponen los compuestos **29 y 30** que muestran grupos urea en su estructura (Figura 1.44).

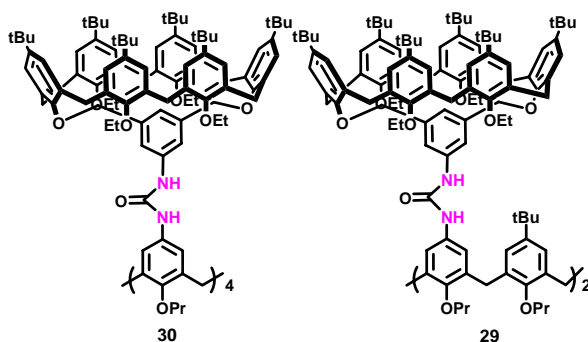


Figura 1.44: Dendrímeros de primera generación 29 y 30.

Una vez sintetizados los dendrímeros propuestos se abordará el estudio de:

- Propiedades conformacionales.
- Fotoisomerización de los dendrímeros fotoactivos
- Capacidad como receptores de los azo y ureidocalixarenos.

3. Funcionalización del dendrón para obtener dendrímeros de generaciones superiores.

Dada la geometría del dendrón elegido los grupos funcionales que darán acceso a la segunda generación deben estar ubicados en las posiciones *para* del cerco superior del macrociclo, concretamente han de estar situados sobre dos anillos aromáticos enfrentados en posiciones 1, 4. Además la unidad de *m*-xililendioxi que une dichos anillos debe estar funcionalizada para permitir la unión con el núcleo.

- a) Se propone la síntesis de los compuestos **31** y **32** que poseen la funcionalización adecuada para acceder al crecimiento del dendrímero o a la unión con el núcleo respectivamente (Figura 1.45).

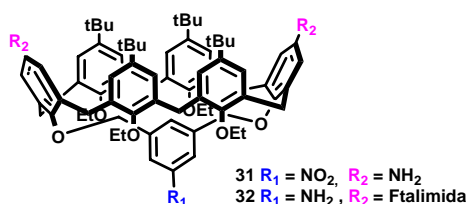


Figura 1.45: Compuestos 31 y 32.

- b) Finalmente, se pretende obtener el dendrón **33** cuya reducción y posterior acoplamiento al núcleo dará lugar a la síntesis convergente del dendrímero de segunda generación (Figura 1.46).

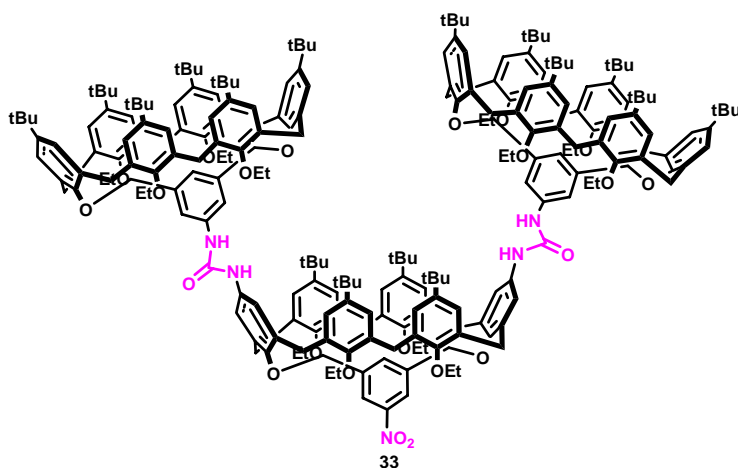


Figura 1.46: Dendrón de segunda generación 33.

CAPÍTULO 2

Síntesis y estudio de estructuras dendriméricas basadas en calixarenos

2.1 Elección y síntesis de las unidades básicas para la construcción del dendrímero

Los calixarenos se preparan por condensación del *p*-*tert*-butilfenol con formaldehído en medio básico. Dependiendo del tipo de base utilizada se obtienen distintos compuestos, siendo los más habituales los que tienen un número par de anillos aromáticos (4, 6 ú 8) (Figura 2.1).¹ Aunque algunos son comerciales, el *p*-*tert*-butilcalix[6]areno se continúa sintetizando en nuestro laboratorio debido a su elevado precio.^{1c}

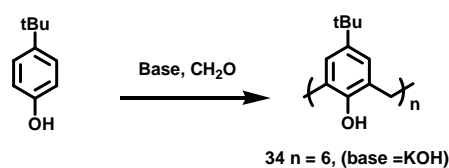


Figura 2.1: Síntesis de *p*-*tert*-butilcalixarenos.

Como se ha comentado en la introducción estos macrociclos no son rígidos, encontrándose en equilibrio entre diferentes conformaciones, que se originan por el giro de los anillos aromáticos a través de la cavidad (enlace σ , ArCH_2Ar).¹ La conformación de menor energía es la *cono*, estabilizada por la formación de una red cerrada de enlaces de hidrógeno entre los fenoles libres ubicados en el cerco inferior de la molécula. No obstante, la *O*-alquilación conlleva la desaparición de dicha estabilización, produciéndose la inversión (Figura 2.2).

¹ a) Gutsche, C.D. "Calixarenes", Stoddart, J. F. Ed. Monographs in Supramolecular Chemistry, No. 1, Royal Society of Chemistry, London **1989**. b) Vicens, J.; Böhmer, V. Eds. "Calixarenes: A Versatile Class of Macrocyclic Compounds", Kluwer Academic Pub., Dordrecht **1990**. c) Gutsche, C. D.; Dhawan, B.; Leonis, M.; Stewart, D. *Org. Synt.* **1990**, 68, 238. d) Böhmer, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, 34, 713. e) Gutsche, C. D. "Calixarenes Revisited, Monographs in Supramolecular Chemistry" Stoddart, J. F. Ed. Royal Society of Chemistry, Cambridge **1998**, Vol 1. e) Böhmer, V.; Harrowfield, J.; Vicens, J. Eds. "Calixarenes 2001", Kluwer Academic Publishers, Dordrecht **2001**.

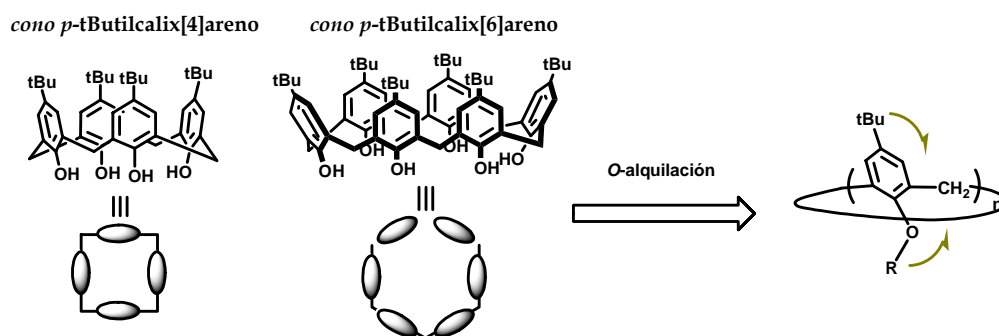


Figura 2.2: Conformación cono de los calixarenos.

En el caso de los calix[4]arenos el giro de los anillos aromáticos sólo puede tener lugar por introducción de los grupos fenólicos a través de la cavidad.² Sin embargo, en un calix[6]areno, su mayor tamaño facilita que la inversión se realice también a través de los sustituyentes situados en posición *para*; de hecho, grupos voluminosos como el colesterilo, localizados sobre los oxígenos fenólicos, no mantienen la conformación.³

La primera dificultad del proyecto propuesto estriba por tanto, en obtener los macrociclos que van a formar parte de los núcleos y dendrones, en una conformación fijada. A continuación se va a describir su síntesis por separado, y posteriormente se va a comentar el estudio conformacional detallado de los compuestos más representativos.

Calixarenos que constituyen el núcleo de los dendrímeros

Los núcleos, tanto de calix[4]- como de calix[6]arenos, deben encontrarse en disposición *cono* restringida como ya se ha mencionado en los objetivos.

La síntesis de los macrociclos **1-10**, funcionalizados en el cerco superior con grupos ácido, aldehído, hidrógeno y amina, se encuentra descrita en la bibliografía. Su preparación se abordó atendiendo a la simetría buscada en las

² Shinkai, S. *Tetrahedron* **1993**, 49, 8933.

³ Otsuka, H.; Araki, K.; Shinkai, S. *Chem. Expr.* **1993**, 8, 479.

macromoléculas finales: C_4 y C_2 para calix[4]arenos (1-9) y C_3 para el calix[6]areno (10) (Figura 2.3).

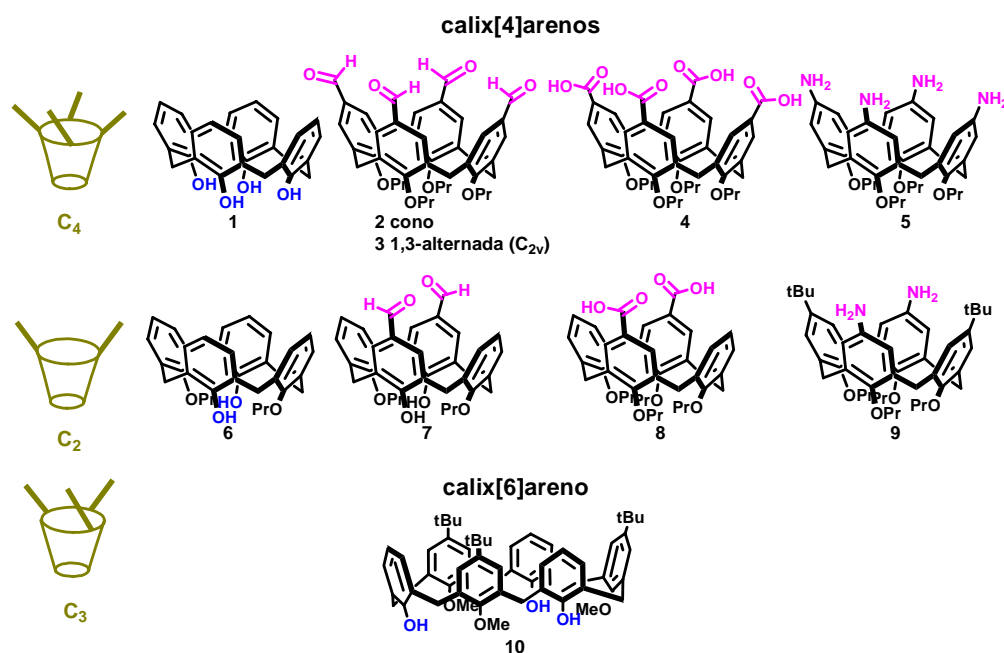
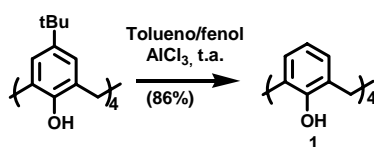


Figura 2.3: Calixarenos que van a constituir el núcleo del dendrímero.

Síntesis de los calix[4]arenos tetrafuncionalizados 1-5 con simetría C_4

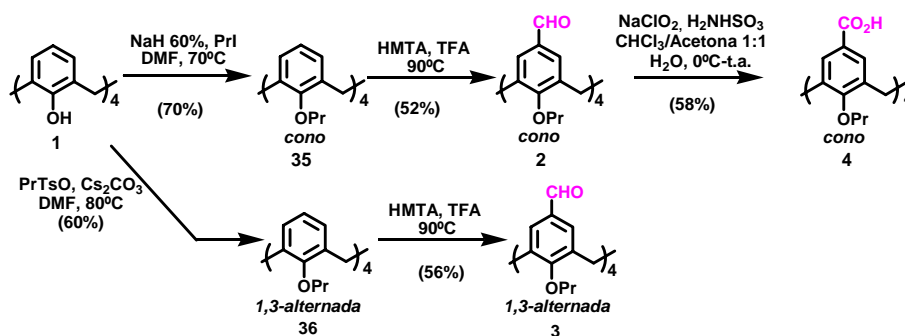
La introducción de los grupos funcionales en las posiciones *para* de estos compuestos puede realizarse por sustitución electrófila directa sobre dichas posiciones, o por transposición de la funcionalidad desde sus correspondientes oxígenos fenólicos.¹ En algunas de estas transformaciones es preciso eliminar previamente los grupos *tert*-butilo. Esta reacción está bien establecida y consiste en una transalquilación de Friedel-Crafts en presencia de un ácido de Lewis, generalmente $AlCl_3$, y de aceptores de alquilo, como fenol o tolueno.¹

La síntesis de **1** se llevó a cabo, en las condiciones descritas en la bibliografía, por des-*tert*-butilación del *p-tert*-butilcalix[4]areno comercial (Esquema 2.1).⁴



Esquema 2.1: Síntesis del compuesto **1**.

A partir del compuesto **1** pueden prepararse los derivados **2-4** mediante sustitución electrófila. No obstante, para evitar reacciones secundarias no deseadas, antes de introducir los grupos funcionales en el cerco superior del macrociclo, es preciso *O*-alquilar los fenoles con un resto propilo para mantener la estructura en conformación *cono* (Esquema 2.2).



Esquema 2.2: Síntesis de los compuestos **2-4**.

El tetraácido **4**^{5b} se obtuvo por oxidación del tetraaldehído **2**,^{5a} y éste a su vez por reacción de Duff⁶ a partir del compuesto **35**.⁷ Se siguió la misma

⁴ Gutsche, C. D.; Levine, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 2652.

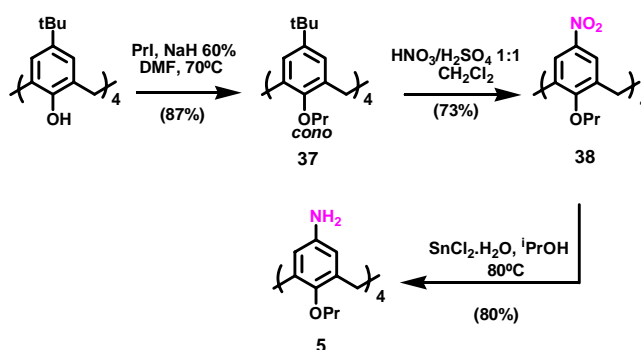
⁵ a) Dondoni, A.; Marra, A.; Schermann, M. C.; Casnati, A.; Sansone, F.; Ungaro, R. *Chem. Eur. J.* **1997**, 3, 1774. b) Sansone, F.; Barbosa, S.; Casnati, A.; Fabbi, M.; Pochini, A.; Ugozzoli, F.; Ungaro, R. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 897.

⁶ Ogata, Y.; Kawasaki, A.; Sugiera, F. *Tetrahedron* **1968**, 24, 5001.

⁷ Ikeda, A.; Nagasaki, T.; Araki, K.; Shinkai, S. *Tetrahedron* **1992**, 48, 1059.

metodología para preparar el tetraaldehído **3**,⁸ a partir del derivado tetra-*O*-propilado **36**⁹ en conformación 1,3-*alternada* (Esquema 2.2).

La tetraamina **5** se obtuvo por ipso-nitración de **37** seguido de reducción del grupo nitro con dicloruro de estaño monohidratado (Esquema 2.3).¹⁰



Esquema 2.3: Síntesis de la tetraamina **5**.

Síntesis de los calix[4]arenos difuncionalizados **6-9** con simetría C_2

Las primeras aproximaciones descritas para funcionalizar selectivamente en posición *para* a los calixarenos, se basaron en una síntesis por pasos donde el macrociclo se genera en la última etapa del proceso. Este método es largo y tedioso dando lugar a rendimientos globales bajos.¹¹ La estrategia general más efectiva está basada en la diferencia de reactividad que existe entre un fenol y un anisol, lo que conlleva realizar previamente una *O*-alquilación selectiva.^{1e} Los enlaces de hidrógeno entre los grupos fenólicos de estos macrociclos provocan un aumento en la acidez, característica que posibilita la obtención del derivado mono *O*-alquilado del *p*-*tert*-butilcalix[4]areno, si se elige adecuadamente la base y el

⁸ Lhoták, P.; Shinkai, S. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 645.

⁹ Verboom, W.; Datta, S.; Asfari, Z.; Harkema, S.; Reinhoudt, D. N. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 5394.

¹⁰ a) Iwamoto, K.; Araki, K.; Shinkai, S. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 4955. b) Verboom, W.; Durie, A.; Egberink, R. J. M.; Safari, Z.; Reinhoudt, D. N. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 1313. c) van Wageningen, A. M. A.; Snip, E.; Verboom, W.; Reinhoudt, D. N.; Boerrieter, H. *Liebigs Ann./Recueil* **1997**, 2235.

¹¹ a) Kämmerer, H.; Happel, G. *Monatsh. Chem.* **1981**, 112, 759. b) Böhmer, V.; Marschollek, F.; Zetta, L. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 3200. c) de Mendoza, J.; Nieto, P. M.; Prados, P.; Sánchez, C. *Tetrahedron* **1990**, 46, 671.

disolvente. Por otro lado, una vez que se ha producido esta reacción, las O-alquilaciones siguientes están gobernadas por efectos electrónicos, teniendo lugar preferentemente en aquellas posiciones que permiten mantener los enlaces de hidrógeno de manera más eficaz (Figura 2.4).¹²

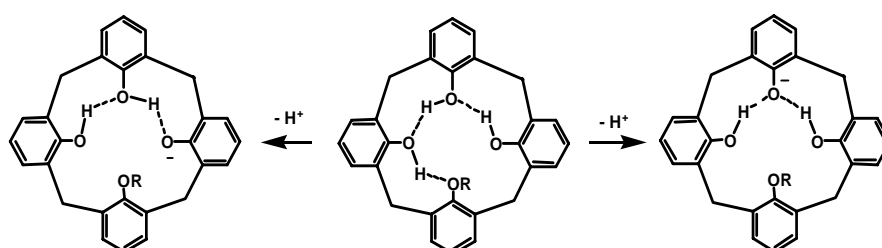
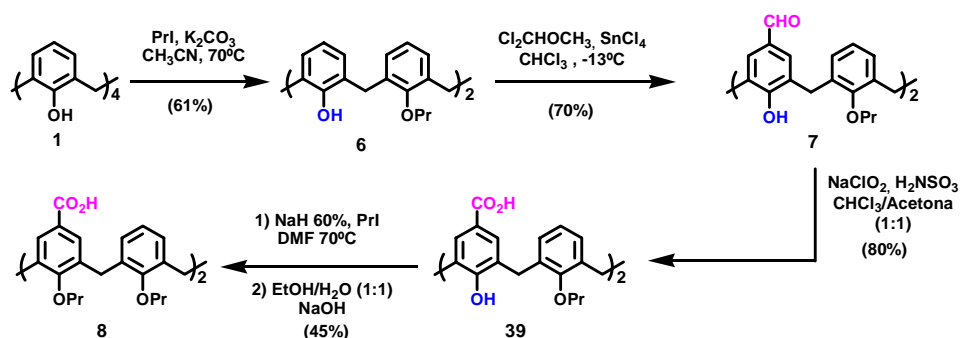


Figura 2.4: Estabilización del monoanión del calix[4]areno mono-O-alquilado.

La síntesis de los calix[4]arenos difuncionalizados **6-9**, se llevó a cabo utilizando la metodología descrita en la bibliografía. El compuesto **6** se obtuvo por O-alquilación selectiva a partir de **1**. Posteriormente, la diformilación de **6** sobre los anillos que presentan los fenoles libres, se realizó con diclorometil metil éter y SnCl₄, dando lugar al dialdehído **7**.¹³ Su oxidación con hipoclorito sódico permitió obtener el diácido **39**, cuya O-alquilación con NaH como base y yoduro de propilo en DMF, seguida de hidrólisis en medio básico, dio lugar a **8** con un 45% de rendimiento (Esquema 2.4).¹³

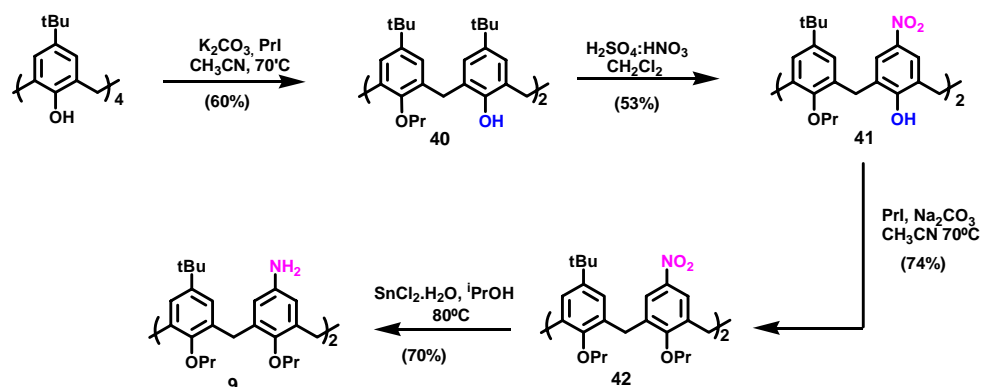


Esquema 2.4: Síntesis de los compuestos 6-8.

¹² Van Lonn, J. D.; Arduini, A.; Coppi, L.; Verboom, W.; Pochini, A.; Ungaro, R.; Harkema, S.; Reinhoudt, D. N. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 5639.

¹³ Arduini, A.; Fanni, S.; Manfredi, G.; Pochini, A.; Ungaro, R.; Sicuri, A. R.; Ugozzoli, F. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 1454.

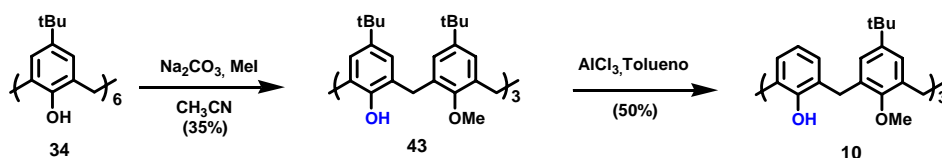
Por último, la diamina **9**¹⁴ se preparó por reducción del derivado dinitrado **42**,^{10b} que a su vez se obtuvo a partir del compuesto di-*O*-propilado **40**¹⁵ por *ipso*-nitración^{10b} seguido de *O*-alquilación (Figura 2.5).



Esquema 2.5: Síntesis de la diamina **9**.

Síntesis del calix[6]areno trifuncionalizado **10** con simetría C_3

Su preparación se realizó en dos etapas a partir del *p*-terc-butilcalix[6]areno **34**. La *O*-alquilación selectiva de **34** con carbonato sódico y yoduro de metilo en acetonitrilo,^{16a,b} seguido de des-*terc*-butilación, en las condiciones habituales, dio lugar a **10** con un rendimiento global del 17%.^{16c}



Esquema 2.6: Síntesis del calix[6]areno tri-funcionalizado **10**.

¹⁴ Timmerman, P.; Vreekamp, R. H.; Hulst, R.; Verboom, W.; Reinhoudt, D. N.; Rissanen, K.; Udachin, K. A.; Ripmeester, J. *Chem. Eur. J.* **1997**, 3, 1823.

¹⁵ Iwamoto, K.; Shinkai, S. *Tetrahedron* **1991**, 47, 4325.

¹⁶ a) Casnati, A.; Minari, P.; Pochini, A.; Ungaro, R. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 1413. b) Janssen, R. G.; Verboom, W.; Reinhoudt, D. N.; Casnati, A.; Freriks, M.; Pochini, A.; Ugozzoli, F.; Ungaro, R.; Nietro, P. M.; Carramolino, M.; Cuevas, F.; Prados, P.; de Mendoza, J. *Synthesis* **1993**, 380. c) Takeshita, M.; Nishio, S.; Shinkai, S. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 4032.

Hay que destacar que este compuesto presenta un equilibrio de inversión *cono-cono*, que provoca que la cavidad no sea permanente.¹⁷

Calix[6]arenos que constituyen el dendrón de los dendrímeros G1

En los últimos años, diversos grupos de investigación han realizado un gran esfuerzo para establecer los principios que rigen el control conformacional de los calix[6]arenos. Así por ejemplo, un único sustituyente *O*-bencil-*p*-sustituido favorece la conformación *cono* debido a los enlaces de hidrógeno entre los cinco hidroxilos libres, y al impedimento estérico que genera dicho grupo.¹⁸ Por otro lado, en el 1,3,5-trimetoxi-derivado es una interacción CH- π la responsable de la estabilización de esta conformación al penetrar los grupos metilo en la cavidad (Figura 2.5).^{16a,17}

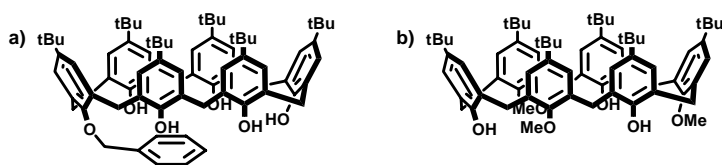


Figura 2.5: a) Mono-*O*-bencil-*p*-*tert*-butilcalix[6]areno. b) 1,3,5-Trimetoxi-*p*-*tert*-butilcalix[6]areno.

Se han empleado otras vías para restringir el equilibrio conformacional de estos compuestos. Una de ellas se basa en la formación de complejos metálicos sobre derivados hexa-*O*-alquilados; sin embargo, no se ha conseguido congelar la conformación en la escala de tiempo de resonancia.¹⁹

¹⁷ Van Duynhoven, J. P. M.; Janssen, R. G.; Verboom, W.; Franken, S. M.; Casnati, A.; Pochini, A.; Ungaro, R.; de Mendoza, J.; Nieto, P. M.; Prados, P.; Reinhoudt, D. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 5814.

¹⁸ a) Kanamathareddy, S.; Gutsche, C. D. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 3160. b) Magrans, J. O.; Rincón, A. M.; Cuevas, F.; López-Prados, J.; Nieto, P. M.; Pons, M.; Prados, P.; de Mendoza, J. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 1079.

¹⁹ a) Casnati, A.; Minari, P.; Pochini, A.; Ungaro, R.; Nijenhuis, W.; Jong, F.; Reinhoudt, D. N. *Isr. J. Chem.* **1992**, 32, 79. b) Inokuchi, F.; Shiomi, Y.; Kawabata, H.; Sakaki, T.; Shinkai, S. *Chem. Lett.* **1993**, 1595. c) Otsuka, H.; Araki, K.; Shinkai, S. *Tetrahedron* **1995**, 51, 8757.

Otra estrategia consiste en usar espaciadores multifuncionalizados que permitan la *O*-alquilación simultánea de varios grupos fenólicos. Los más utilizados son aquellos que enlazan los situados en posiciones 1,4 ó 1,3,5 del calix[6]areno.²⁰ Los espaciadores que unen tres de los anillos aromáticos de este macrociclo, proporcionan en general cavidades permanentes en conformación *cono*, que se han empleado como receptores mejorados respecto a sus homólogos flexibles, pero no sirven como plataformas sobre las que seguir construyendo el receptor (Figura 2.6).²¹

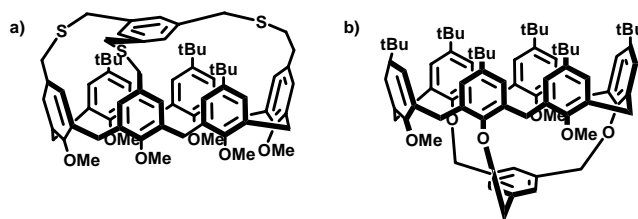


Figura 2.6: Ejemplos de calix[6]arenos unidos por tres posiciones.

Por otro lado, Gutsche ha unido las posiciones fenólicas de los anillos A y D^{22a} de los calix[6]arenos utilizando tres agentes alquilantes distintos (derivados de *p*-xilileno, 9,10-antrileno, o durileno), demostrando que los tres compuestos obtenidos se encuentran en conformación *cono* estable. Sin embargo, cuando a continuación se lleva a cabo la per-*O*-metilación de los fenoles libres los resultados dependen del tamaño del espaciador.²³ Así, el más voluminoso (9,10-antrileno) mantiene la conformación de partida; mientras que, el derivado de *p*-xilileno atraviesa la cavidad y da lugar a una conformación 1,2,3-*alternada*. Por otro lado, el durileno produce mezclas de los conformeros *cono* y 1,2,3-*alternado* (Figura 2.7).

²⁰ Para una revisión general ver: Chen, Y.; Gong, S. J. *Inclusion Phenom. Macrocycl. Chem.* **2003**, 45, 165.

²¹ a) Takeshita, M.; Nishio, S.; Shinkai, S. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 4032. b) Otsuka, H.; Araki, K.; Matsumoto, H.; Harada, T.; Shinkai, S. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 4862. c) Saiki, T.; Goto, K.; Tokitoh, N.; Goto, M.; Okazaki, R. *J. Organomet. Chem.* **2000**, 611, 146.

²² a) Los anillos del calix[6]areno se nombrarán secuencialmente A-F. La notación A,D se refiere a los dos anillos aromáticos situados en posiciones enfrentadas (1 y 4). b) Disposición *sin* es aquella en la que los sustituyentes situados en los fenoles se orientan del mismo lado del plano definido por el macrociclo.

²³ Kanamathareddy, S.; Gutsche, C. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 6572.

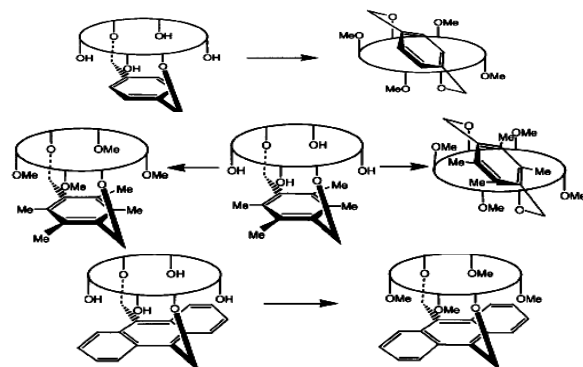


Figura 2.7: Tetra-O-metilación de A,D-aryl-calix[6]arenos.

Se han descrito otros espaciadores que poseen la distancia adecuada para mantener a los anillos aromáticos A y D en disposición *sin*,^{20,22b} entre los que cabe destacar el *m*-xilileno,²⁴ así como el 2,6-lutidinidiilo y sus derivados.²⁵ No obstante, la orientación relativa del resto de ellos (B, C, E y F) depende del grupo alquilo situado sobre los fenoles (Figura 2.8).^{24,25}

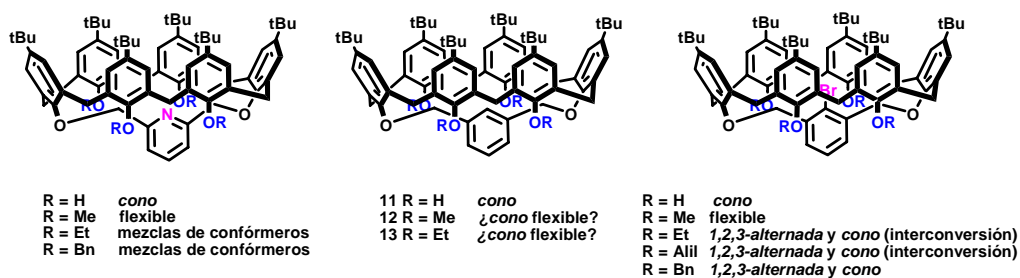


Figura 2.8: Derivados A,D-*m*-xililendioxi- y 2,6-lutidinidiildioxi- de calix[6]arenos.

²⁴ a) Otsuka, H.; Araki, K.; Shinkai, S. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 1542. b) Otsuka, H.; Araki, K.; Matsumoto, H.; Harada, T.; Shinkai, S. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 4862. c) Saiki, T.; Goto, K.; Tokitoh, N.; Goto, M.; Okazaki, R. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 4039. d) Saiki, T.; Goto, K.; Tokutoh, N.; Okazaki, R. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 2924. e) Ross, H.; Thondorf, I.; Lüning, U. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1998**, 1313. f) Saiki, T.; Goto, K.; Tokitoh, T.; Goto, M.; Okazaki, R. *J. Organomet. Chem.* **2000**, 611, 146. g) Akine, S.; Goto, K.; Kawashima, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2001**, 74, 2167. h) Akine, S.; Goto, K.; Kawashima, T. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 1171.

²⁵ a) Ross, H.; Lüning, U. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 2555. b) Ross, H.; Lüning, U. *Liebigs Ann.* **1996**, 1367. c) Eggert, J. P. W.; Harrowfield, J.; Lüning, U.; Skelton, B. W.; White, A. H.; Löffler, F.; Konrad, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 1348.

Aunque los hidroxilos libres proporcionan una conformación *cono*, gracias a la formación de enlaces de hidrógeno, sustituyentes pequeños como el metilo dan lugar a una estructura flexible en todos los casos descritos.^{24b,f,g,25b} Por otro lado, la introducción de grupos alquilo ligeramente mayores, como el etilo, no parece tener el mismo efecto, obteniéndose el conformero *cono* para el *m*-xilileno, y mezclas para el resto de los espaciadores.^{24g,25b} Incluso la utilización de grupos alquilo más voluminosos, como el bencilo, no aseguran la obtención del conformero deseado en los derivados de lutidinidiilo.^{25b} Por último, la sustitución en la posición 2 del espaciador puede afectar a la disposición de los anillos que forman la cavidad, en función de su forma y naturaleza.^{24d,e,f,g} Por ejemplo, un átomo de bromo favorece la conformación *1,2,3-alternada*, debido a que este grupo no se acomoda fácilmente en el interior (Figura 2.8).^{24g}

Finalmente, la estrategia menos empleada aunque no por ello menos efectiva, consiste en anclar, mediante espaciadores, dos a dos los anillos aromáticos del calixareno (Figura 2.9).^{20,25b,26}

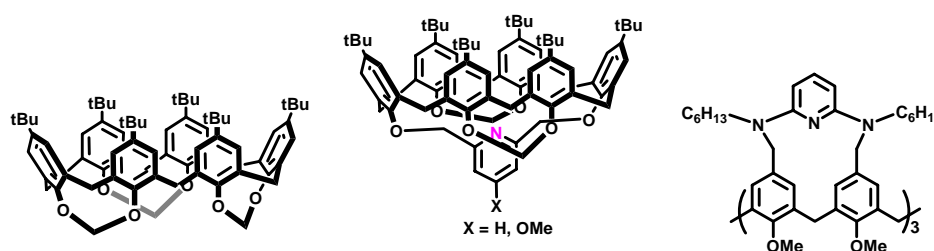


Figura 2.9: Calix[6]arenos multipenteados.

De todas las posibilidades que existen para fijar a estos compuestos, se eligió la opción de los A,D-*m*-xililendioxicalex[6]arenos para desarrollar el proyecto que se presenta. Como ya se mencionó en los objetivos, este espaciador permite por un lado funcionalizar adecuadamente la posición 5 del anillo de *m*-xilileno, que posibilita la unión del dendrón al núcleo; y por otro la introducción de los grupos funcionales adecuados en el cerco superior del macrociclo con el fin de obtener el dendrón básico para obtener generaciones superiores (Figura 2.10).

²⁶ a) Neri, P.; Ferguson, G.; Gallagher, J. F.; Pappalardo, S. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 7403. b) Ko, S. W.; Lee, S. H.; Park, K.-M.; Lee, S. S.; Nam, K. C. *Supramol. Chem.* **2003**, 15, 117.

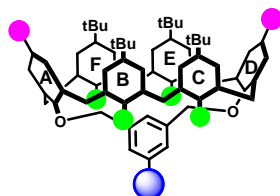
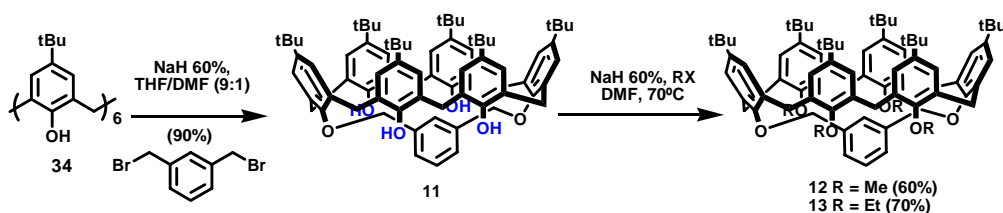


Figura 2.10: Estructura elegida para construir el dendrón.

No obstante, es necesario proteger los fenoles ubicados en los anillos B, C, E y F con grupos compatibles con el tipo de reacciones a realizar. Esta protección rompe la red de enlaces de hidrógeno que mantiene la conformación, y por lo tanto es preciso determinar, previamente, qué grupos alquilo son los adecuados para conseguir este objetivo.

Síntesis de los calix[6]arenos 11-19 por O-alquilación en posiciones 1,4

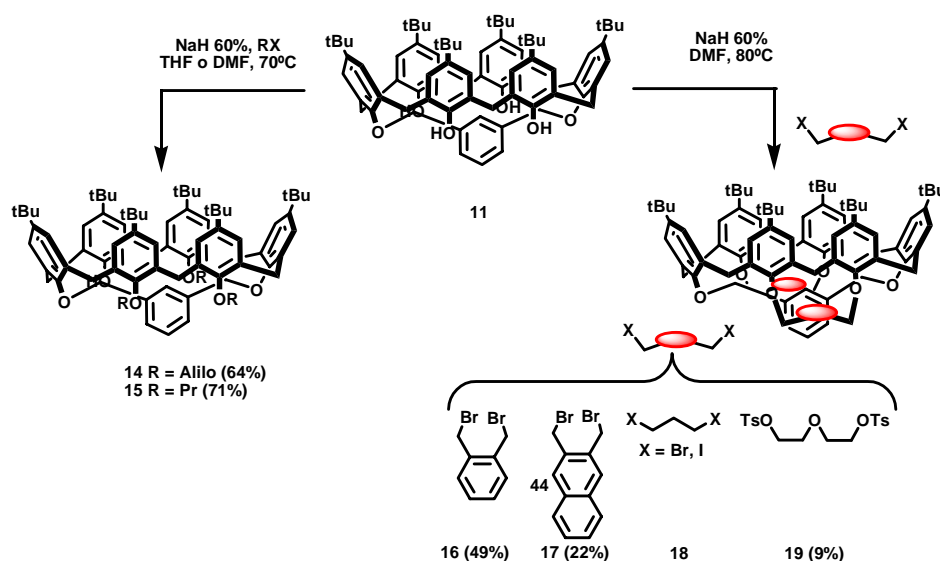
Shinkai y Goto, basándose exclusivamente en los datos de ^1H -RMN, afirmaron que el A,D-*m*-xililendioxicalex[6]areno (**11**), así como sus O-metil (**12**) y O-etil (**13**) derivados se encontraban en conformación *cono* (ver Figura 2.8).^{24b,g} Al no disponer del análisis conformacional completo, se decidió prepararlos utilizando la metodología descrita, con el fin de establecer su grado de flexibilidad (Esquema 2.7).



Esquema 2.7: Síntesis de los compuestos 11-13.

Con objeto de conseguir calix[6]arenos más rígidos se decidió, por un lado, introducir sustituyentes pequeños, pero más voluminosos que el etilo, como propilo o alilo; y por otro, unir las posiciones fenólicas contiguas (B/C y E/F) con un espaciador difuncionalizado para limitar aún más la movilidad del macrociclo.

Los compuestos **14** y **15** se sintetizaron, utilizando las condiciones anteriores, por alquilación de **11** con bromuro de alilo o con yoduro de propilo, respectivamente (Esquema 2.8).²⁷



Esquema 2.8: Síntesis de los compuestos **14-19**.

La obtención de los compuestos **16-19**, resultó ser mucho más tediosa debido a la dificultad encontrada en su purificación.²⁷ Las reacciones se llevaron a cabo con NaH en DMF y a alta dilución ($\sim 10^{-3}$ M) para evitar polimerizaciones. Para preparar **17**, fue necesario sintetizar previamente el 2,3-bis(bromometil)naftaleno **44**, que se obtuvo por bromación del 2,3-dimetilnaftaleno con NBS en CCl_4 .²⁸ Desgraciadamente, el compuesto **18** no se pudo conseguir, a pesar de haber realizado la reacción en diferentes condiciones experimentales (1,3-dibromopropano, 1,3-diiodopropano). Por último, **19** se aisló con tan sólo un 9% de rendimiento, utilizando como agente alquilante el ditosilato de dietilenglicol (Esquema 2.8).

²⁷ Galán, H.; de Mendoza, J.; Prados, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 4093.

²⁸ Lecoq, J.; Buu-Hoï, N.G. *Ph. J. Chem. Soc.* **1946**, 830.

Análisis conformacional de los *A,D-m-xililendioxicalex[6]arenos 11-19*

La restricción de la movilidad conformacional de los calixarenos es esencial para que puedan utilizarse como receptores o plataformas sobre las que ubicar los grupos funcionales necesarios para el reconocimiento molecular, por lo que el estudio de su rigidez se ha convertido en una herramienta imprescindible para lograr estos objetivos.

Este análisis se realiza habitualmente por RMN, observando las señales correspondientes a los grupos metilénicos situados entre los anillos aromáticos del macrociclo (ArCH_2Ar). El número, forma, intensidad y desplazamiento de estas señales en los diferentes experimentos de RMN dependen de la simetría y de la disposición relativa de los anillos aromáticos. Cuando el calixareno es flexible, los equilibrios que se establecen entre las diferentes conformaciones son rápidos en la escala de tiempo de ^1H -RMN, obteniéndose una señal promedio (singlete). Por el contrario, si el equilibrio es lento, los metilenos aparecen como sistemas AX al poseer un entorno químico diferente. El número de sistemas que aparecen en el espectro está relacionado con la simetría del calixareno, y por otro lado, la separación de los dobletes que los constituyen aporta información acerca de la disposición *sin* o *anti* de los anillos aromáticos contiguos (Figura 2.11).

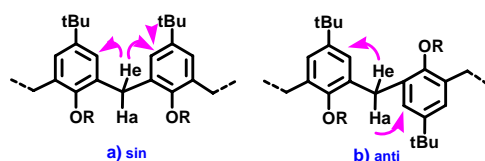


Figura 2.11: Disposiciones relativas *sin* y *anti* de los anillos aromáticos de un calixareno.

Este efecto se refleja también en ^{13}C -RMN. Existe una regla empírica, descrita por nuestro grupo de investigación, según la cuál si los anillos aromáticos del macrociclo están en *sin* los carbonos metilénicos (ArCH_2Ar) aparecen aproximadamente a 31 ppm, mientras que si están en *anti* se muestran en torno a 37 ppm (Figura 2.11).²⁹

²⁹ a) Jaime, C.; de Mendoza, J.; Prados, P.; Nieto, P. M.; Sánchez, C. J. *Org. Chem.* **1991**, 56, 3372. b) Kanamathareddy, S.; Gutsche, C. D. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 3871.

Las conclusiones obtenidas de los estudios anteriores se corroboran mediante experimentos bidimensionales de ^1H -RMN (NOESY y ROESY). En una conformación *sin*, sólo un protón de este metileno (ArCH_2Ar , H_e = ecuatorial) está cercano a los protones aromáticos de los anillos contiguos, mientras que en la disposición *anti*, cada uno de los protones de este metileno (H_a = axial y H_e = ecuatorial) debe mostrar contactos con un sólo protón aromático (Figura 2.11).

Los calix[6]arenos **11-19** en conformación *cono* poseen dos planos de simetría, por lo tanto en el espectro de ^1H -NMR deben aparecer dos sistemas AX en proporción 2:1 para los protones metilénicos (ArCH_2Ar), y dos señales diferentes en ^{13}C -NMR en torno a 31 ppm, para dichos carbonos. Por otro lado, en los experimentos NOESY y ROESY, los ArH del calixareno deben tener contactos, exclusivamente, con los protones ecuatoriales del ArCH_2Ar (Figura 2.12).

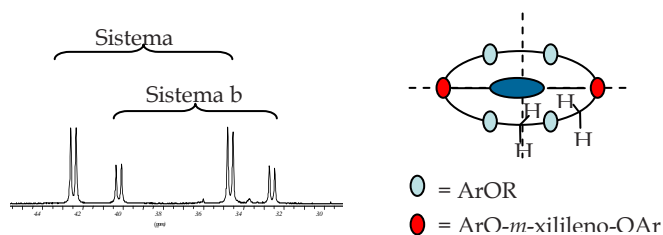


Figura 2.12: Patrón de señales que deben presentar los A,D-m-xililendioxicalex[6]arenos **11-19** en ^1H -RMN para los metilenos ArCH_2Ar .

Análisis conformacional de los compuestos **11-13**

Inicialmente se completó el estudio conformacional de los compuestos descritos **11-13**. En los espectros de ^{13}C -RMN realizados en CDCl_3 a temperatura ambiente, los carbonos metilénicos se encuentran alrededor de 30 ppm, lo que supone que todos ellos poseen una conformación *cono*.

Sin embargo, en ^1H -RMN su comportamiento es ligeramente distinto. Mientras que en **11** (OH) y **13** (OEt) los dos sistemas AX esperados aparecen bien definidos, lo que significa que son rígidos a temperatura ambiente; en **12** (OMe) estos protones se manifiestan como señales anchas, lo que indica que la estructura es flexible debido a que los anillos aromáticos que poseen los grupos metoxilo pueden girar, introduciéndose por el interior de la cavidad. Por otro lado, también se encuentran diferencias en los desplazamientos químicos de los protones

bencílicos que pertenecen al espaciador. En el compuesto **11** aparecen al valor normal (5.20 ppm), mientras que en **12** (4.17 ppm) y **13** (4.08 ppm) se muestran a campos más altos, lo que sugiere que se han introducido en el interior de la cavidad (Figura 2.13).³⁰

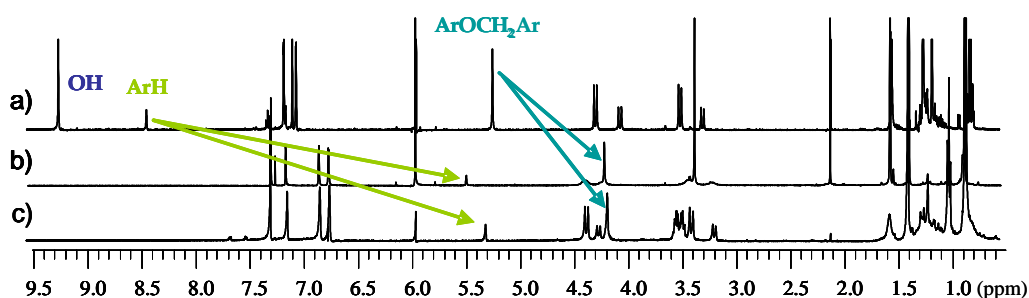


Figura 2.13: Espectro de ^1H -RMN (500 MHz, $\text{C}_2\text{Cl}_4\text{D}_2$, 298 K) de a) **11**, b) **12** y c) **13**.

A continuación se realizaron experimentos de ^1H -RMN a temperatura variable. El compuesto **11** no presenta ningún cambio en el espectro en todo el rango de temperaturas estudiado (183 K a 403 K), lo que indica que es rígido. En cambio **12** (OMe), cuyo comportamiento a temperatura variable había sido estudiado por Shinkai,^{24b} es flexible por encima de 273 K. Por último, **13** (OEt) sólo exhibe un leve ensanchamiento de las señales a 403 K, sin alcanzar la coalescencia. Este dato sugiere que el grupo etilo posee un cierto impedimento estérico que dificulta el giro del anillo aromático a través del macrociclo, produciéndose sólo un aleteo de los anillos aromáticos. Los resultados obtenidos coinciden con los cálculos teóricos realizados por Goto (Figura 2.14).^{24g}

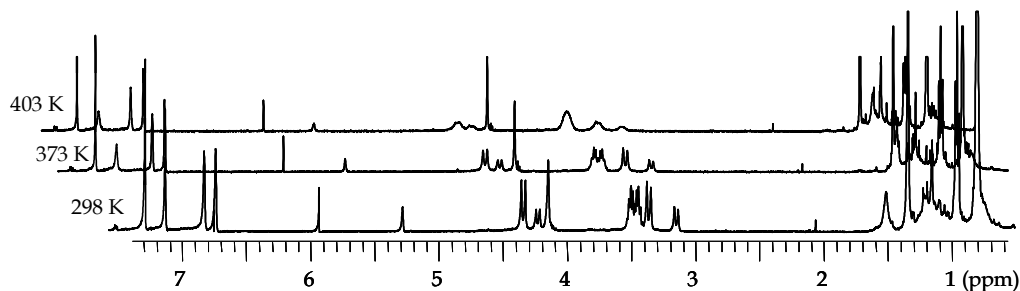


Figura 2.14: Espectros de ^1H -RMN (500 MHz, $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$) de **13** a alta temperatura.

³⁰ Los desplazamientos de ^1H -RMN (500 MHz) indicados están tomados de los espectros realizados a 298 K en CD_2Cl_4 .

Por otro lado, los experimentos NOESY y ROESY llevados a cabo muestran los contactos esperados para una disposición *sin* de los anillos aromáticos, aunque existen algunas diferencias entre ellos. Mientras que en **12** (OMe) y **13** (OEt) se encuentran NOEs entre los grupos *terc*-butilo situados en los anillos que no están involucrados en el espaciador (B, C, E y F) y un protón aromático de éste, no ocurre lo mismo con el compuesto **11** (OH). En resumen, los resultados obtenidos indican que el compuesto **12** (OMe) es flexible, mientras que **11** (OH) y **13** (OEt) son más rígidos. En el caso de **11** debido a la presencia de los fenoles libres que permiten la formación de enlaces de hidrógeno entre los anillos contiguos (A-B-C y D-E-F o B-C-D y E-F-A) evitando que se inclinen hacia el puente central. Sin embargo, en **13** los anillos aromáticos B, C, D y F pueden balancearse hacia el interior de la cavidad, pero sin llegar a atravesarla.

Análisis conformacional de los compuestos 14-19²⁷

En primer lugar se describirán los datos estructurales comunes, y a continuación se expondrán las características particulares de alguno de ellos.

Los espectros de ¹H-RMN de estos compuestos muestran dos sistemas AX para los protones metilénicos, en proporción 2:1, y los desplazamientos químicos en ¹³C-RMN para estos carbonos se encuentran en torno a 30 ppm. Estos datos sugieren que se encuentran en conformación *cono* (Tabla 2.1). El estudio llevado a cabo a temperatura variable demuestra que no existen cambios en la forma y distribución de las señales en el rango estudiado (183-403 K) (Anexo I).

Tabla 2.1: Desplazamientos químicos de ArCH₂Ar (500 MHz, CDCl₃, 298 K) para los compuestos 14-19.

			¹³ C-RMN (ppm)	¹ H-RMN (ppm)
R			ArCH ₂ Ar	ArCH ₂ Ar (sistemas AX)
Mono- puenteados	14	CH ₂ CH=CH ₂	30.4 y 28.8	4.43 y 3.43; 4.34 y 3.25
	15	CH ₂ CH ₂ CH ₃	30.2 y 28.5	4.51 y 3.42; 4.37 y 3.24
Multi- puenteados	16	<i>o</i> -xililendioxi	30.5 y 29.2	4.50 y 3.57; 4.22 y 3.02
	17	2,3-dimetilendioxi-naftaleno	31.9 y 30.6	4.57 y 3.64; 4.24 y 3.00
	19	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	29.7 y 27.7	4.82 y 3.08; 4.38 y 3.43

En los experimentos NOESY y ROESY realizados, se encontraron contactos entre los protones metilénicos ecuatoriales (ArCH_2Ar) con los aromáticos de los anillos contiguos, mientras que los axiales los presentan con la cadena carbonada unida a los fenoles de los anillos B, C, E y F. Por otro lado, los grupos *terc*-butilo de estos anillos aromáticos presentan NOEs con los protones bencílicos y con un protón aromático del espaciador central. Se puede concluir por tanto, que la conformación en la que se encuentran los compuestos **14-19** es *cono*, orientando los protones bencílicos del espaciador hacia la cavidad del calixareno ocupando parte de ella, lo que conlleva a su vez que los grupos *terc*-butilo situados en los anillos B, C, E y F se inclinen hacia el interior de la misma (Figura 2.15).

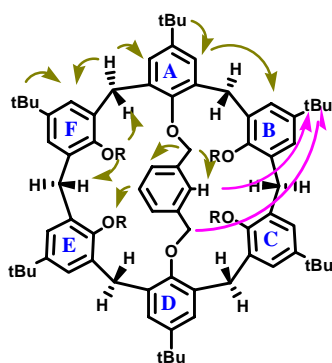


Figura 2.15: Contactos más relevantes encontrados en los experimentos NOESY y ROESY para los compuestos **14-19**.

La conformación *cono* asignada al compuesto **14** contrasta con los resultados descritos por Goto para el compuesto **45**, que se obtiene como una mezcla de *cono* y *1,2,3-alternada*, en proporción 43:57 (Figura 2.16).^{24g} En muchas ocasiones, la base utilizada en la alquilación es la responsable de la conformación observada.¹ Por esta razón, se preparó **14** utilizando las condiciones descritas por Goto, es decir Cs_2CO_3 en DMF, obteniéndose el resultado anterior. La diferencia de comportamiento observada entre los dos compuestos se debe a que **45** posee un átomo de bromo que no se acomoda fácilmente en el interior de la cavidad, desfavoreciéndose la conformación *cono* frente a la *1,2,3-alternada*.

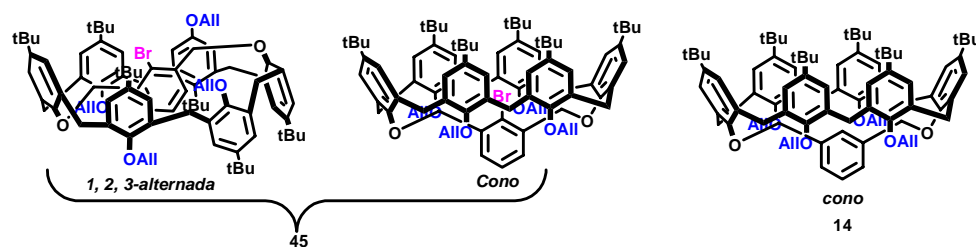
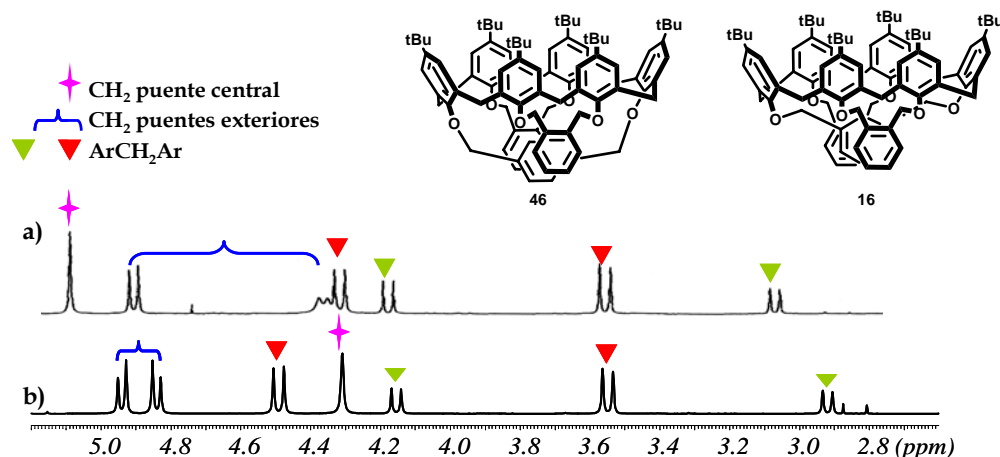


Figura 2.16: A,D-m-xililendioxicalex[6]arenos 14 y 45.


Hay que destacar que en los compuestos **16** (*o*-xililendioxi) y **17** (2,3-dimetilendioxinaftaleno), los protones bencílicos de los espaciadores exteriores aparecen a un desplazamiento normal (5.00-5.50 ppm), lo que sugiere que no se encuentran influenciados por la estructura del macrociclo.

Durante la realización de esta memoria Nam publicó la preparación del compuesto **46** (A,D-*p*-xililendioxicalex[6]areno) análogo de **16** (Figura 2.17).^{26b}

Figura 2.17: Espectros de ^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3 , 298 K) de los compuestos: a) **46** y b) **16**.

Al comparar los espectros de ^1H -RMN de ambos compuestos, se observan algunas diferencias. La primera de ellas se refiere a los protones bencílicos del espaciador central (★), que en **16** aparecen a 4.43 ppm, mientras que en **46** lo hacen a 5.09 ppm.³¹ Este resultado indica que en **16**, al ser el espaciador más corto (*m*-xilileno) obliga a estos grupos metilénicos a dirigirse hacia el interior de la

³¹ Espectro tomado del trabajo de Nam.^{26b}

cavidad; mientras que en **46**, al establecerse esta unión por posiciones más alejadas (*p*-xilileno), dichos protones pueden orientarse más hacia el exterior de la misma. Otra disparidad se encuentra en los desplazamientos químicos de los protones bencílicos correspondientes a los puentes exteriores () , que en ambos casos son diastereotópicos. En **46** se muestran como un sistema AB distanciado 0.6 ppm, mientras que en **16** esta separación es de sólo 0.1 ppm. Este comportamiento se debe a que en **46**, al no estar el espaciador central ocupando la cavidad, los metilenos bencílicos exteriores pueden introducirse más en el interior de ésta, haciéndose más diastereotópicos (Figura 2.17).

Estudios semiempíricos AM1 realizados con el programa Hyperchem,³² mostraron que los metilenos bencílicos que corresponden a los puentes exteriores en **16** pueden adoptar dos disposiciones, que en vacío se diferencian en apenas 100 calorías/mol. La más estable es aquella en la que uno de estos grupos metilénicos se orienta ligeramente hacia el exterior y el otro hacia el interior (Figura 2.18).

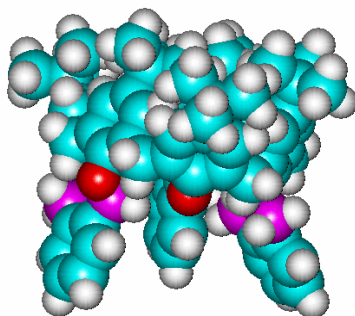



Figura 2.18: Estructura de mínima energía de **16**, obtenida por estudios semiempíricos AM1.

Los experimentos bidimensionales de RMN realizados (NOESY y ROESY) apoyan esta teoría ya que uno de los protones de este sistema AB tiene contactos con los protones aromáticos del puente central, mientras que el otro los tiene con los protones axiales del metileno del calixareno (ArCH_2Ar) (Anexo I). Es decir, **16** presenta un rápido equilibrio entre dos conformeros que se diferencian en la disposición relativa de los metilenos bencílicos del espaciador exterior (). Este

³² Dewar, M. J. S.; Zoebisch, E. G.; Healy, E. F.; Stewart, J. J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 3902.

efecto es mucho menor que el observado para su análogo **46** debido a la rigidez introducida por el puente de *m*-xilileno.

Por último, los espectros de ^1H -RMN del compuesto **19** realizados en CDCl_3 y $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$ a temperatura ambiente, revelan señales diferenciadas para cada uno de los protones del espaciador etiloxietilo (Figura 2.19), contrastando con los resultados obtenidos por Arduini sobre un análogo de calix[4]areno, en donde aparecen como un único multiplete a δ 4.30-3.39 ppm.³³ Ante estos hechos, se llevó a cabo un estudio más exhaustivo con el fin de determinar su comportamiento conformacional.

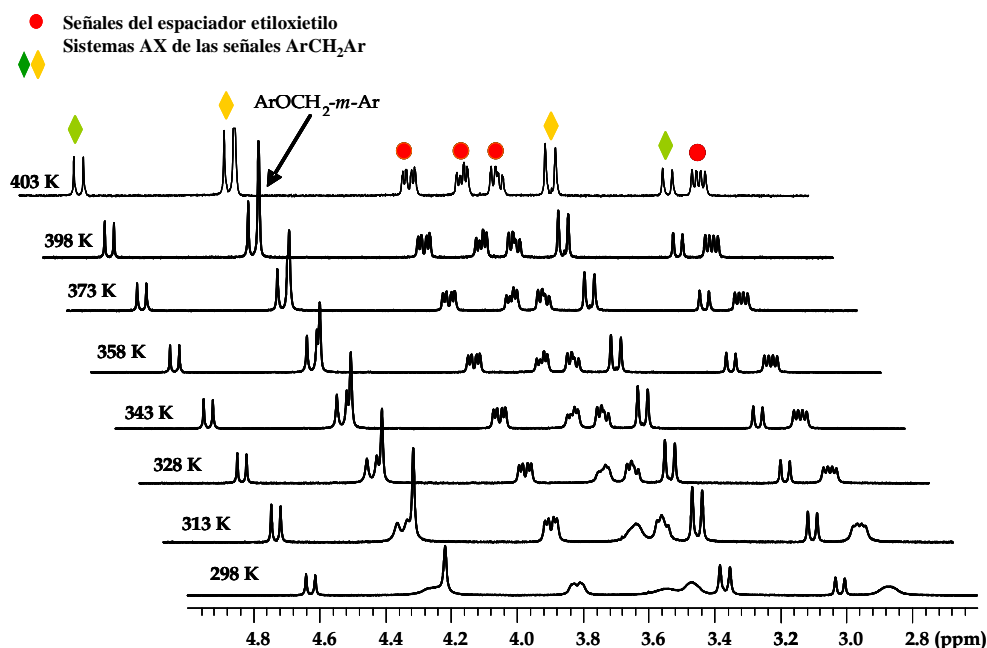


Figura 2.19: Espectro de ^1H -RMN (500 MHz, $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$) de **19** a alta temperatura.

Se realizaron experimentos de ^1H -RMN a temperatura variable, observando una mejor definición de estas señales a partir de 323 K, mientras que a temperatura baja se produce un ensanchamiento de las mismas (Figura 2.19). El experimento COSY a 323 K permite asignar las parejas de protones de cada metileno. La marcada en rojo presenta los protones de una de ellas al

³³ Pochini, A.; Secchi, A.; Arduini, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2325.

desplazamiento característico de ~ 3.5 ppm (sistema *a*), en cambio la señalizada en azul muestra uno de los protones en torno a 3.8 ppm, mientras que el otro está apantallado apareciendo a 2.9 ppm (sistema *b*) (Figura 2.20).

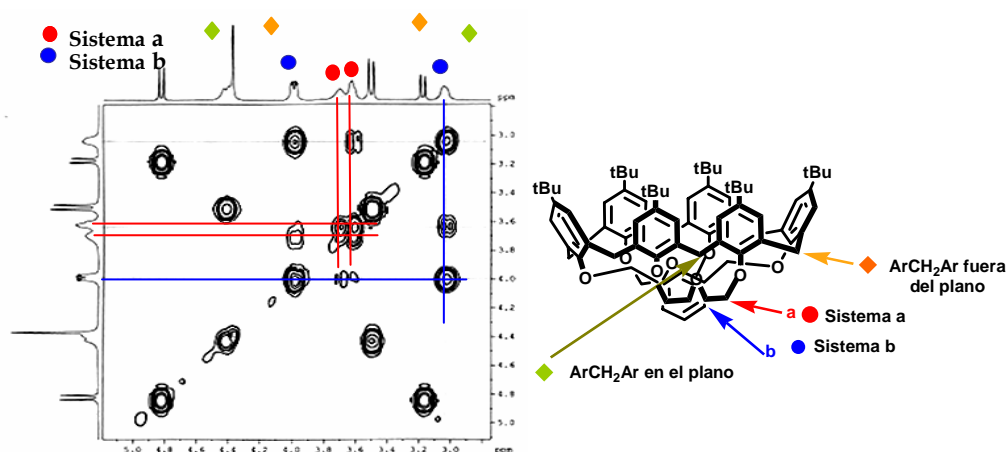


Figura 2.20: Espectro COSY (500 MHz, $C_2D_2Cl_4$, a 323 K) del compuesto 19.

En el experimento NOESY, realizado a temperatura ambiente, los protones aromáticos del espaciador central (*m*-xilileno) presentan un contacto débil con los protones del denominado sistema *a* (δ 3.58 ppm) y otro más intenso con uno de los protones del sistema *b* (δ 2.98 ppm). Por otro lado, sólo los protones del sistema *a* tienen NOEs con los protones axiales de los metilenos del calixareno, siendo más intenso con el protón axial no contenido en uno de los planos de simetría de la molécula (♦). Esto permite asignar como protones *b* a los metilenos unidos al oxígeno central del puente etiloxietilo (Figura 2.21).

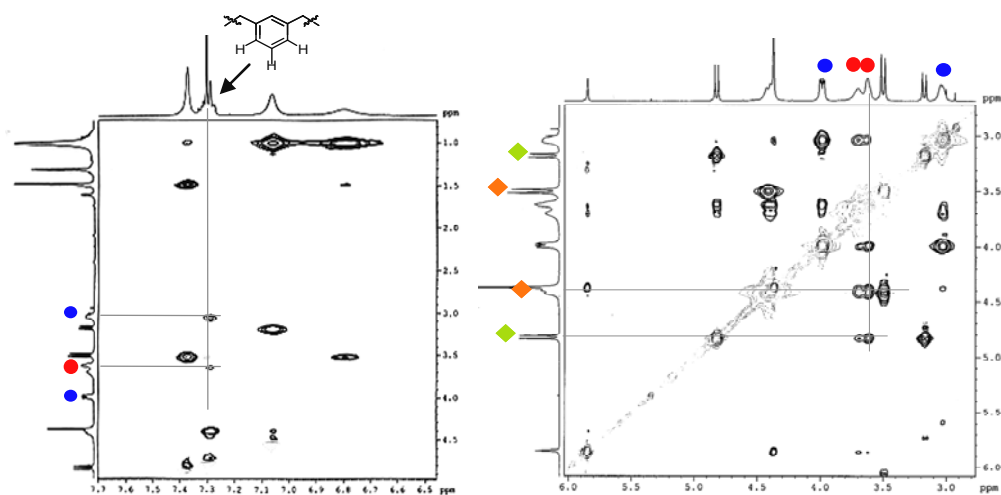


Figura 2.21: Espectro NOESY (500 MHz, CDCl_3 , 298 K) del compuesto **19**.

Estos datos concuerdan con los obtenidos para la estructura optimizada por mecánica molecular, empleando el campo de fuerzas *cvff* en vacío, en donde se observa que los metilenos unidos al oxígeno central (sistema *b*) quedan orientados hacia el interior, justificando que uno de sus protones aparezca a un desplazamiento anormalmente bajo (δ 2.99-2.97 ppm) (Figura 2.22). Estos resultados indican que el compuesto **19** no posee libertad de giro a pesar de presentar un ligero movimiento de aleteo a temperatura ambiente, y es más rígido que el análogo de calix[4]areno descrito por Arduini.³³

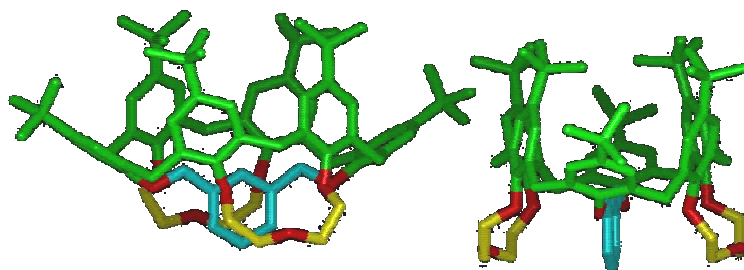


Figura 2.22: Dos vistas de la estructura optimizada para el compuesto **19**.

Con el estudio realizado se puede concluir que los compuestos sintetizados **11-19** se encuentran en conformación *cono*, y como cabía esperar los más rígidos son los calix[6]arenos **16**, **17** y **19**, que presentan tres espaciadores uniendo dos a dos las posiciones fenólicas del macrociclo.

Para llevar a cabo la síntesis de los dendrímeros hay que alcanzar un compromiso entre la rigidez estructural y el impedimento estérico que muestra el dendrón; de forma que, manteniendo la direccionalidad requerida de las ramas, permita la unión con el núcleo. Como candidatos se escogieron a los compuestos **13** (OEt) y **17** (2,3-dimetilendioquinaftaleno). El primero de ellos porque posee los dos requisitos, menor impedimento estérico y mantiene la conformación fijada aunque con un ligero aleo de los anillos aromáticos a temperatura alta; y el segundo porque es más rígido que el anterior aunque presenta mayor impedimento estérico.

Funcionalización del dendrón G1 para su unión al núcleo

Síntesis de los dendrones A,D-*m*-xililendioxicalex[6]arenos **20** y **21**

Teniendo en cuenta las uniones que se han establecido en los objetivos entre núcleos y dendrones, éstos deben presentar aminas o ácidos carboxílicos en la posición 5 del espaciador (Figura 2.23). Se eligieron como precursores grupos nitro o éster respectivamente, y se seleccionaron los agentes alquilantes **47** y **48** para unir dichas posiciones.

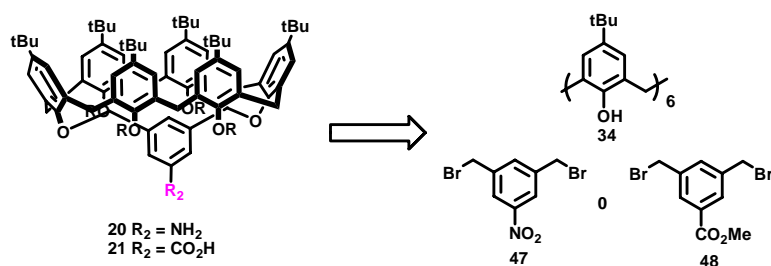
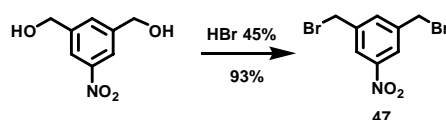


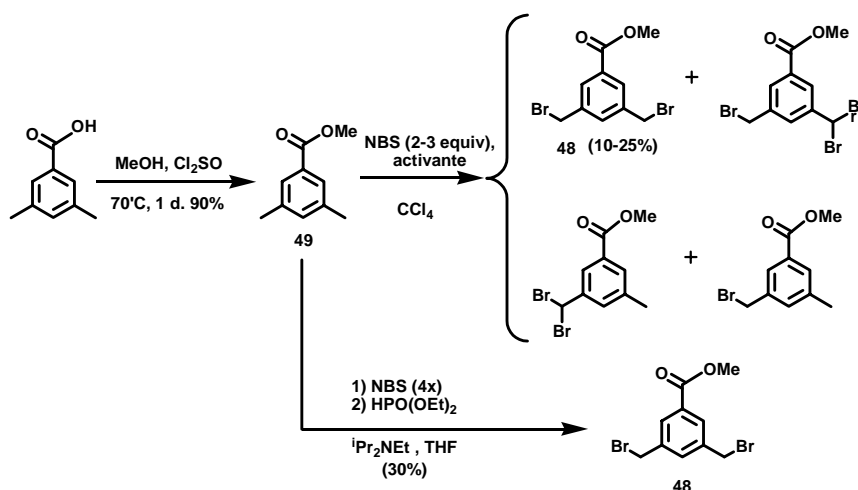
Figura 2.23: Retrosíntesis de los compuestos **20** y **21**.

El compuesto **47** es un producto comercial que se vende en cantidades pequeñas y con una pureza no acreditada, por esta razón se decidió sintetizarlo a partir del 5-nitro-*m*-xililen- α,α' -diol, mediante bromación con HBr al 45% (Esquema 2.9).



Esquema 2.9: Síntesis del compuesto 47.

La preparación de **48** se abordó a partir del éster metílico del ácido 3,5-dimetilbenzoico. La bromación benélica de **49** con NBS y Bz_2O_2 en CCl_4 ,³⁴ dio lugar a una mezcla de productos de la que se aisló **48** con tan sólo un 25% de rendimiento. Con el fin de incrementar la eficacia de esta reacción, se variaron las condiciones experimentales (tiempo, temperatura, número de equivalentes de NBS y tipo de activante), aunque no se obtuvieron mejores resultados. Se utilizó otro de los métodos descritos en la bibliografía para obtener derivados halogenados benélicos, que consiste en tratar el compuesto tetrabromado con fosfito de dietilo.³⁵ Sin embargo, cuando **49** se sometió a estas condiciones experimentales sólo se logró mejorar ligeramente el rendimiento anterior, debido a los problemas encontrados en su purificación (Esquema 2.10).



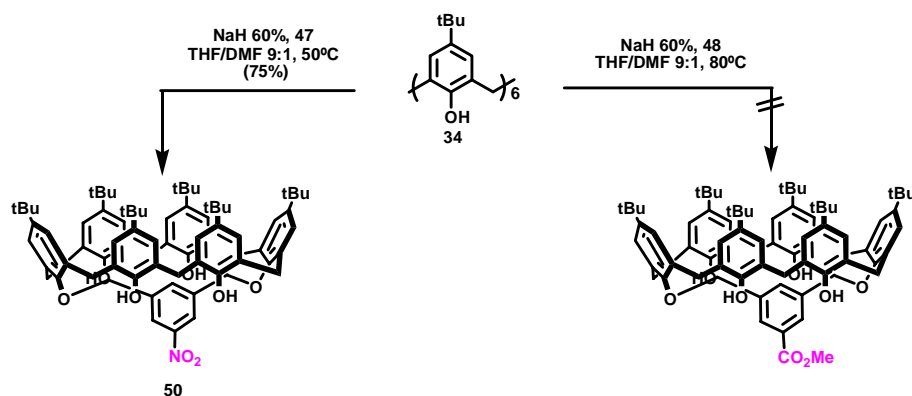
Esquema 2.10: Síntesis del compuesto 48.

³⁴ Markovac, A.; La Montagne, M. P. *J. Med. Chem.* **1980**, 23, 1198.

³⁵ Liu, P.; Chen, Y.; Deng, J.; Tu, Y. *Synthesis* **2001**, 2078.

Una vez preparados los derivados bromados **47** y **48** se procedió a la O-alquilación del macrociclo **34**, utilizando las condiciones de reacción que se habían puesto a punto en el apartado anterior, obteniéndose resultados dispares.

La reacción de **34** con el agente alquilante **47**, en presencia de hidruro sódico y en una mezcla THF-DMF (9:1) permitió aislar **50** con rendimientos bajos (~33%). Con el fin de mejorar estos valores, y teniendo en cuenta que **47** es más reactivo por disponer de un grupo atractor de electrones, se variaron las condiciones experimentales manteniéndose la base y el disolvente (Esquema 2.11. Tabla 2.2).



Esquema 2.11: Síntesis del compuesto **50**.

Tabla 2.2: Condiciones de O-alquilación de **34** con el agente alquilante **47**.

	[34] M	Tiempo	Adición de RX	Temperatura	50 ^a
1	10 ⁻²	18 h	10 min	60-70°C	max. 33%,
2	10 ⁻²	8 h	rápida a t.a.	70°C	35 - 40%
3	10 ⁻²	45 min	rápida	50°C	40 - 50%
4	16 x 10 ⁻³	45 min	muy rápida	40°C	40%
5	16 x 10 ⁻³	5 h	rápida	40-50°C	49%
6	16 x 10 ⁻³	1 h	lenta	40-50°C	40%
7	16 x 10 ⁻³	1 h	muy rápida	40-50°C	75%
8	16 x 10 ⁻³	16 h	rápida	25°C 8h 50°C 8h	49%
9	16 x 10 ⁻⁴	16 h	rápida	70°C	35%
10	16 x 10 ⁻³	16 h	rápida	50-60°C 1 h t.a. 15 h	52%
11	16 x 10 ⁻³	16 h	rápida	t.a.	60%
12	16 x 10 ⁻³	16.5 h	rápida	50°C 1.5 h t.a. 15 h	70-80%

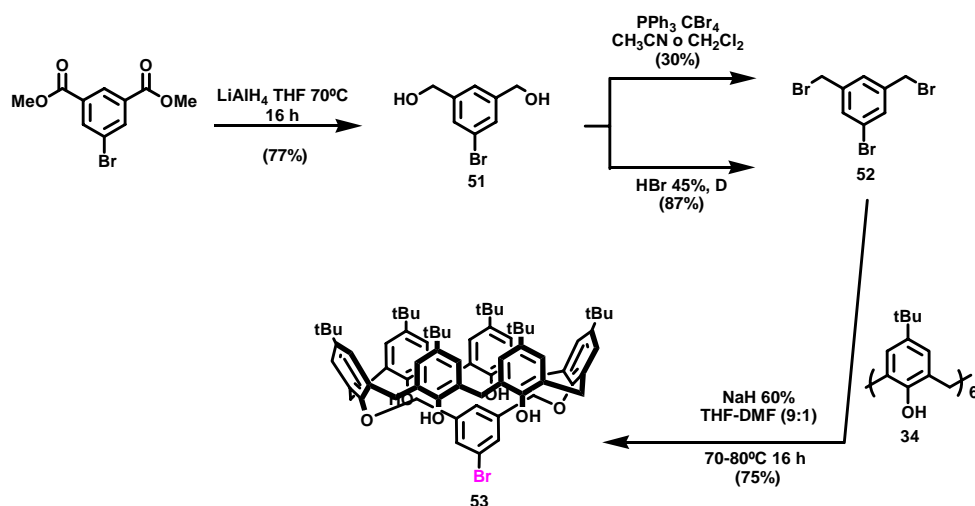
a) Rendimiento de producto puro

Después de varios ensayos, se obtuvo **50**, con un 80% de rendimiento, por adición de **47** sobre una disolución de **34** con la base, a una concentración 16×10^{-3} M y a 50°C durante 1.5 h, seguido de 15 h a temperatura ambiente (Tabla 2.2, entrada 12). Sin embargo, cuando se intentó escalar la reacción a cantidades de gramos, se produjo un aumento en el grado de polimerización, lo que conlleva mayores dificultades en la purificación y por tanto disminución del rendimiento. Finalmente, se encontró una situación de compromiso aislándose **50** con un rendimiento aceptable (60%) (Esquema 2.11. Tabla 2.2, entrada 11).

Cuando se empleó el compuesto **48** como agente alquilante, se obtuvo, en todas las condiciones ensayadas, una mezcla de reacción de la que no se pudo identificar el compuesto esperado, recuperándose mayoritariamente el calixareno de partida **34**. La adición lenta del alquilante o el aumento de la dilución no cambiaron los resultados (Esquema 2.11). Ante estos hechos se decidió buscar otra ruta sintética. Goto ha descrito la preparación del compuesto **53**, que posee un bromo en la posición 5 deseada y que podría utilizarse como precursor del ácido carboxílico vía intercambio bromo/litio seguido de reacción con CO₂.³⁶

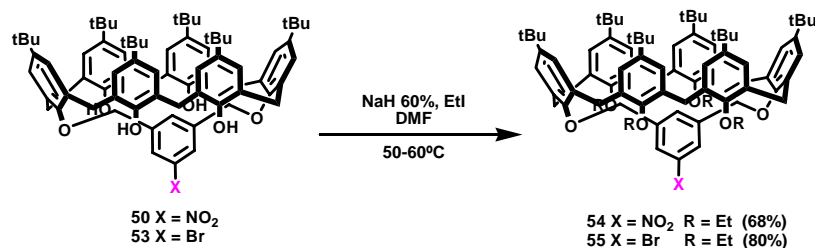
En primer lugar se sintetizó el derivado halogenado **52** por reducción con LiAlH₄ del 5-bromo-3-metoxycarbonilbenzoato de metilo, y posterior transformación de los alcoholes en los bromoderivados correspondientes. Esta reacción se realizó inicialmente en condiciones neutras (CBr₄/PPh₃), obteniéndose **52** con un 30% de rendimiento. Los resultados mejoraron notablemente cuando se utilizó HBr al 45%, aislándose **52** con un 87% de rendimiento. Por último, la O-alquilación del calix[6]areno **34** con **52** en las condiciones descritas por Goto, dio lugar a **53** con un rendimiento del 75% (Esquema 2.12).

³⁶ Saiki, T.; Akine, S.; Goto, K.; Tokitoh, N.; Kawashima, T.; Okazaki, R. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2000**, *73*, 1893.



Esquema 2.12: Síntesis del compuesto 53.

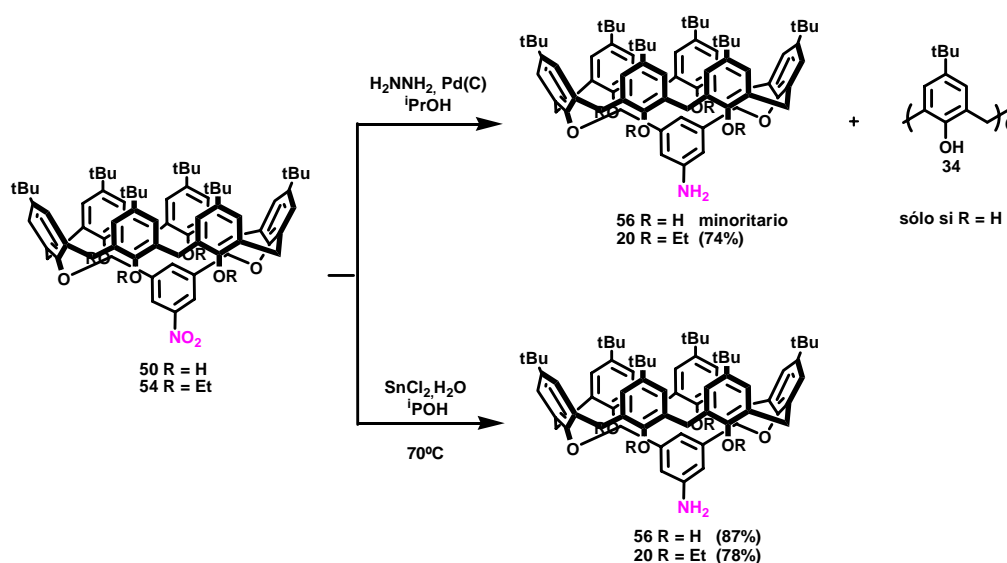
Una vez preparados los compuestos **50** y **53** se procedió a la *O*-alquilación de los fenoles libres con yoduro de etilo, obteniéndose **54** y **55** con buenos rendimientos (Esquema 2.13). Ya sólo quedaba convertir los grupos nitro y bromo en los grupos funcionales amino y ácido carboxílico respectivamente.



Esquema 2.13: Síntesis de los compuestos 54 y 55.

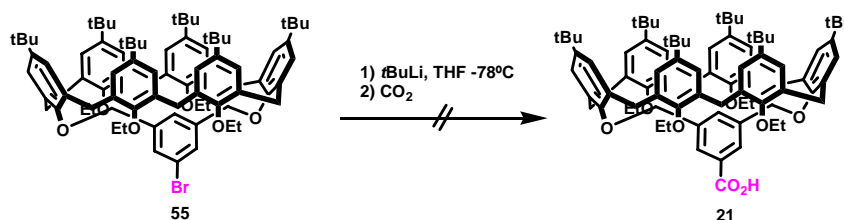
En primer lugar se llevó a cabo, la reducción del grupo nitro con hidrazina y Pd(C) en 2-propanol, sobre los derivados **50** (OH) y **54** (OEt), dando lugar a resultados diferentes. Así, cuando **50** se sometió a estas condiciones de reacción, se obtuvo una mezcla de la que se aisló la amina **56** y el *p*-*tert*-butilcalix[6]areno **34**, es decir, se había producido la ruptura del espaciador por hidrogenolisis. En cambio, cuando la reacción se realizó sobre **54**, se aisló el derivado deseado **20** con un 74% de rendimiento. Este distinto comportamiento puede justificarse si los grupos etilo están actuando de tapadera impidiendo la accesibilidad del reactivo a los grupos metileno del espaciador central, y previniendo por tanto, la

hidrogenolisis. Cuando la reducción de **50** y **54** se efectuó con dicloruro de estaño en 2-propanol, los rendimientos en la obtención de **56** (87%) mejoraron notablemente, manteniéndose prácticamente iguales en el caso de **20** (78%) (Figura 2.14).



Esquema 2.14: Síntesis de los compuestos **20** y **56**.

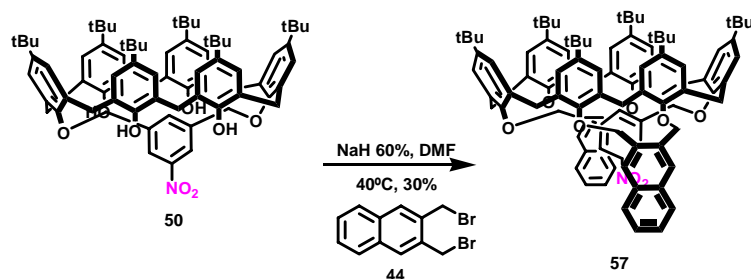
Por otro lado, el tratamiento de **55** con *tert*-butillitio, seguido de adición de CO_2 , dio lugar a una mezcla de reacción cuyo análisis por espectrometría de masas mostró la presencia mayoritaria del producto de partida y como minoritario el compuesto generado por hidrólisis del derivado litiado correspondiente (**13**). Este resultado parece indicar que los grupos etilo ejercen un impedimento estérico mayor de lo esperado, dificultando la reacción (Esquema 2.15). Ante estos hechos, se decidió abandonar la síntesis del compuesto objetivo **21**.



Esquema 2.15: Aproximación a la síntesis del compuesto **21**.

A pesar de que los grupos etilo parecen reducir la reactividad del grupo funcional introducido en el puente central, se decidió preparar **57** que era más rígido. No obstante, al poseer dos paredes exteriores de 2,3-dimetilendioquinaftaleno, flanqueando al grupo nitro situado en el espaciador central, se podría ver aún más afectada su reactividad.

El compuesto **57** se aisló, con un 30% de rendimiento, por reacción de **50** con el derivado dibromado **44** (Esquema 2.16).



Esquema 2.16: Síntesis del compuesto **57**.

El estudio por RMN de los compuestos **57**, **54** y **17** permitió determinar como afecta la pared aromática de los espaciadores exteriores al grupo funcional. Lo primero que se observa en **57** es un apantallamiento de la señal del protón aromático en *orto* al grupo nitro (●) debido a la nube electrónica del resto de naftaleno (Figura 2.24). Sin embargo, lo más destacado es que las señales [ArH (●) y ArOCH₂Ar (✚)] del espaciador de *m*-xilileno se encuentran a campos más bajos en **57** y **17** que en **54**, lo que significa que está menos incrustado en la cavidad del macrociclo. Este hecho se refleja en que el sistema AB de los protones bencílicos que pertenecen a los espaciadores exteriores (✚) en **57**, se vuelve más diasterotópico respecto a **17**, es decir, pueden orientarse más hacia el interior. Por lo tanto, parece que la introducción de los grupos 2,3-dimetilendioquinaftaleno favorecen el alejamiento del grupo nitro de la cavidad (Figura 2.24).

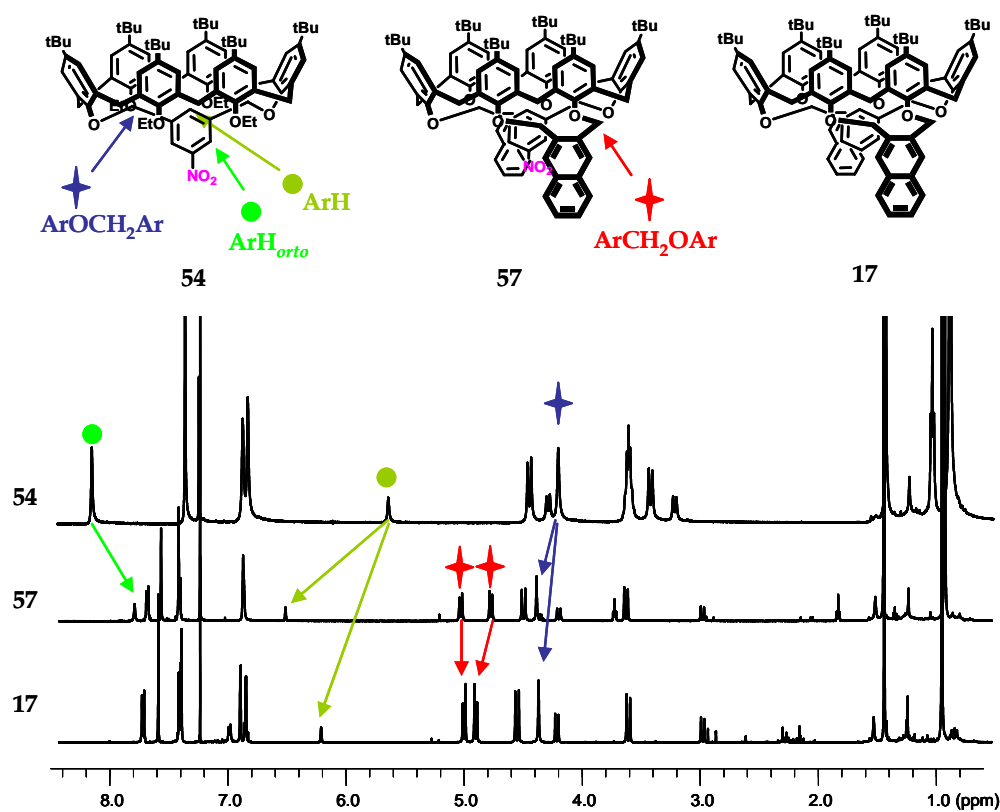
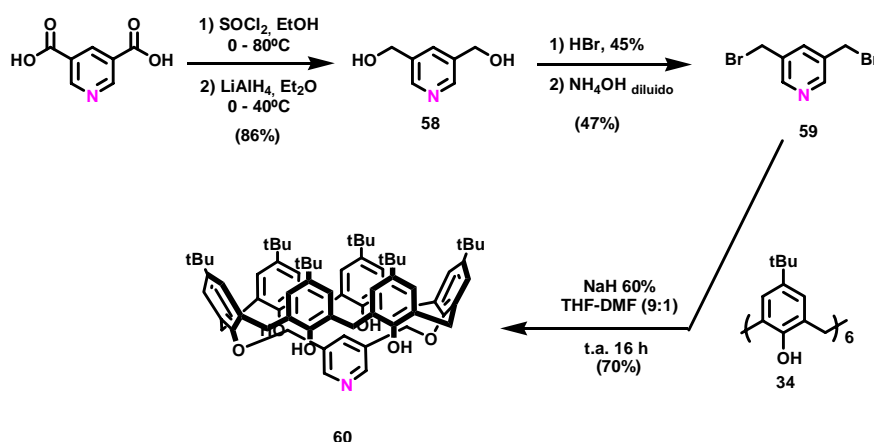


Figura 2.24: Espectros de ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3 , 298 K) de 54, 57 y 17.

A continuación se intentó la reducción del nitroderivado 57 con dicloruro de estaño, recuperándose el producto de partida a pesar de forzar las condiciones de reacción (tiempo y temperatura).

La falta de reactividad del grupo funcional introducido en la posición 5 del espaciador central, como consecuencia del impedimento estérico generado por los restos alquilo que soportan los fenoles, puede provocar dificultades a la hora de unir los dendrones al núcleo, por lo que se decidió explorar también la posibilidad de emplear un calix[6]areno cuyos anillos A y D estuvieran unidos por un espaciador derivado de 3,5-dimetilpiridina. De esta forma podrían generarse los dendrímeros por asociación de los calixarenos mediante coordinación metálica.

En primer lugar se preparó, según la metodología descrita en la bibliografía, el derivado dibromado **59** a partir del ácido 3,5-piridil dicarboxílico.³⁷ Debido a su inestabilidad, **59** fue utilizado inmediatamente en la O-alkilación del calix[6]areno **34**, obteniéndose **60** con un 70% de rendimiento (Esquema 2.17).




Esquema 2.17: Síntesis del compuesto 60.

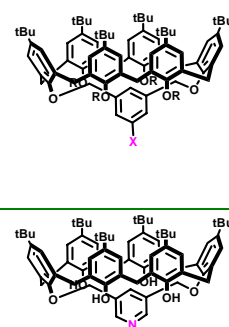
Estudio conformacional de los A,D-m-xililendioxicalex[6]arenos funcionalizados 20, 50, 54-57 y 60

Se realizó el estudio conformacional de estos compuestos para corroborar que se encuentran en la conformación *cono* deseada. Los espectros de RMN llevados a cabo a temperatura ambiente, muestran el patrón de señales de acuerdo con la simetría esperada, y por otro lado los valores de los desplazamientos químicos de los carbonos metilénicos (ArCH₂Ar) indican que todos los anillos aromáticos se encuentran en una disposición *sin* (Tabla 2.3).

³⁷ a) Momenteau, M.; Mispelter, J.; Looock, B.; Lhoste, J-M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1985**, 61. b) Fuller, A-M.; Leigh, D.A.; Lusby, P. J.; Oswald. I. D. H.; Parsons, S. Walker, D.B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 3914.

Tabla 2.3: Desplazamientos químicos de ArCH_2Ar (500 MHz, CDCl_3 , 298 K) de los compuestos 20, 50, 54-57 y 60.

	-R/-R-	X	^{13}C -RMN (ppm)	^1H -RMN (ppm)
			ArCH_2Ar	ArCH_2Ar (sistemas AX)
50	H	NO_2	33.1 y 32.8	4.25 y 3.53; 4.28 y 3.35
54	Et	NO_2	28.7 y 30.1	4.47 y 3.45; 4.41 y 3.24
55	Et	Br	30.2 y 29.7	4.44 y 3.44; 4.34 y 3.35
56	H	NH_2	33.1 y 33.0	4.30 y 3.47; 4.18 y 3.31
20	Et	NH_2	30.2 y 29.3	4.45 y 3.44; 4.36 y 3.25
57		NO_2	32.6 y 30.5	4.52 y 3.65; 4.22 y 3.01
60	--	--	32.1 y 32.0	4.19 y 3.44; 4.08 y 3.26



A continuación se realizaron sobre todos ellos experimentos de ^1H -RMN a alta temperatura, encontrándose que los espectros permanecían invariables incluso a 403 K. Si se compara el comportamiento de **54** (Figura 2.25), con su análogo **13**, que carece de sustituyentes en el espaciador (ver Figura 2.14, pag. 70), se puede concluir que la presencia del grupo nitro inhibe el aleteo de los anillos aromáticos B, C, D y F del macrociclo a dicha temperatura y por lo tanto su conformación es más rígida.

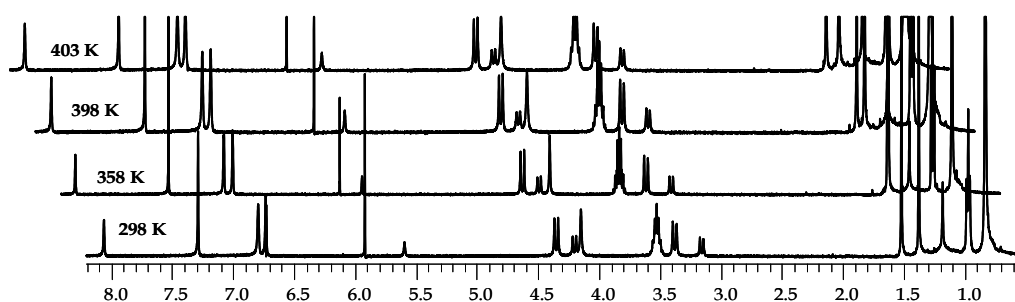


Figura 2.25: Espectro de ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) de **54** a alta temperatura.

Se determinó por difracción de rayos-X la estructura del compuesto **54**, confirmándose la conformación *cono* de estos compuestos en estado sólido, lo que apoya las conclusiones obtenidas en disolución (Figura 2.26).

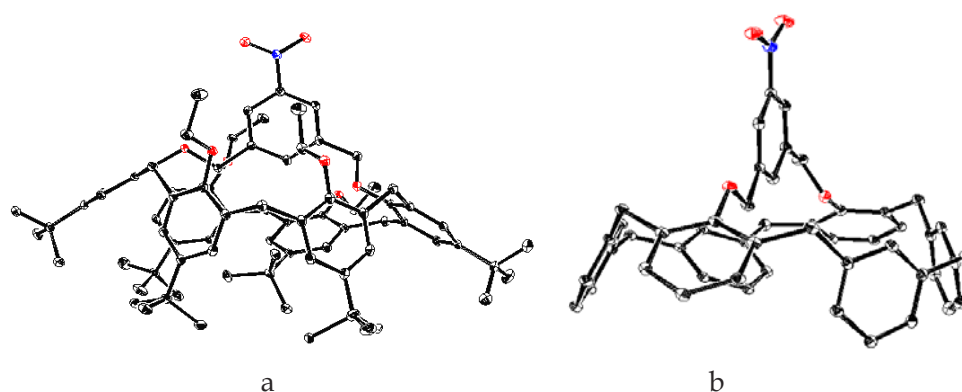


Figura 2.26: Estructura de rayos-X del compuesto 54: a) Visión general. b) Representación en la que se han omitido los grupos terc-butilo y etoxilo para mayor claridad.

Una vez realizado el análisis conformacional de los compuestos sintetizados se eligieron como dendrones funcionalizados para la síntesis de los dendrímeros G1 propuestos en los objetivos, los calix[6]arenos **20** y **56**, que presentan un grupo amino en la posición adecuada para unirse con el núcleo. La diferencia que existe entre ellos es que **56** posee los fenoles libres, mientras que en **20** se encuentran protegidos como éteres etílicos.

Por otro lado, la obtención del macrociclo **60**, que posee un anillo de piridina en el espaciador abre una nueva estrategia, todavía no explorada, para el diseño y obtención de dendrímeros constituidos por calixarenos por coordinación metálica.

CAPÍTULO 2

Síntesis y estudio de estructuras dendriméricas basadas en calixarenos

2.2 Síntesis y estudio de los dendrímeros de primera generación (G1)

El gran tamaño de las unidades de A,D-*m*-xililendioxicalex[6]arenos que constituyen los dendrones, conlleva la utilización de núcleos con simetría C_2 para construir dendrímeros de generaciones superiores a G1. La modelización realizada sobre un dendrímero G2 formado por un núcleo de calix[6]areno unido a dos dendrones mediante enlaces amida, muestra que se obtienen macromoléculas densamente estructuradas (Figura 2.27). Sin embargo, en los G1 para que pueda existir un espacio interior es necesario emplear como núcleos calixarenos con simetría C_3 ó C_4 .

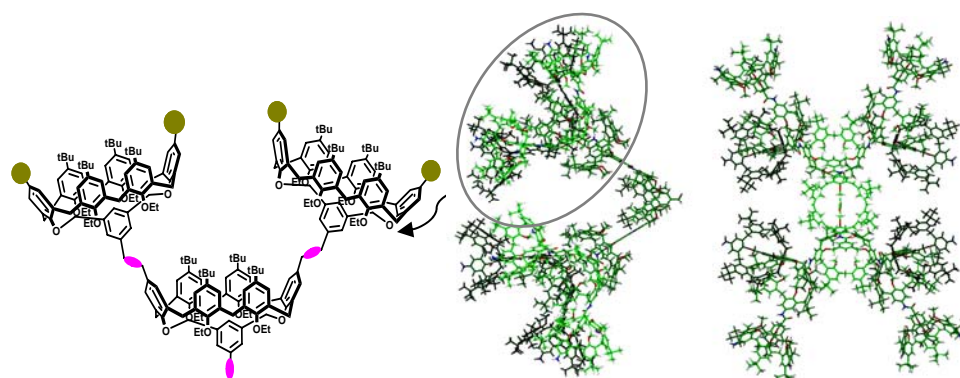


Figura 2.27: *Diseño de un dendrímero con simetría C_2 , basado en calix[6]arenos 1,4-difuncionalizados unidos por enlace amida.*

En primer lugar se abordó la síntesis de los dendrímeros de primera generación, atendiendo al tipo de unión empleada, con objeto de desarrollar una metodología sintética adecuada y determinar, en función de sus propiedades estructurales, cuáles son los mejores candidatos para preparar compuestos de generaciones superiores.

Como ya se ha comentado, este enlace se va a realizar mediante grupos amida, imina, azo y urea, que permiten mantener la direccionalidad de la macromolécula final, y aportan cada uno de ellos características adicionales para el reconocimiento de los sustratos en su interior.

Una vez sintetizados los núcleos **1-10** con simetrías C_2 , C_3 y C_4 , y los dendrones **20** (OEt) y **56** (OH) funcionalizados como amina, se procedió a llevar a cabo la unión dendrón-núcleo (Figura 2.28).

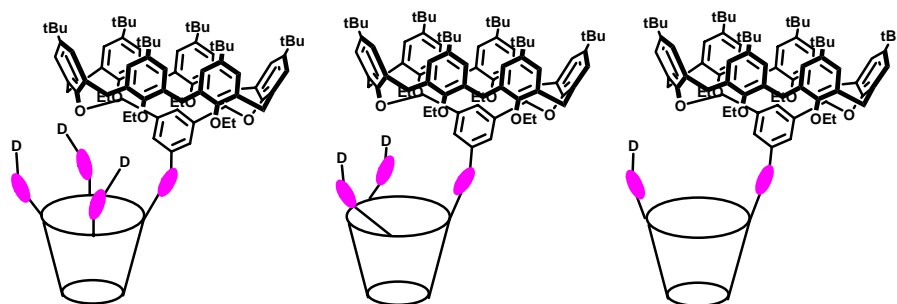


Figura 2.28: Esquema representativo de las tres posibles simetrías de los G1.

Dendrímeros de primera generación por formación de amidas

La formación de amidas ha sido una de las reacciones más utilizadas en la química de calixarenos.^{5b} Este hecho, unido a la posibilidad de aportar una interacción específica y dirigida por formación de enlaces de hidrógeno, hizo que fuera el primer acoplamiento elegido para llevar a cabo la unión dendrón-núcleo. La estructura refinada para el compuesto **23**, que posee una simetría C_4 , y está formado por un calix[4]areno (como núcleo) y cuatro calix[6]arenos (como dendrones), permite apreciar que estos últimos forman una densa pared aromática que deja un espacio en el interior (Figura 2.29).

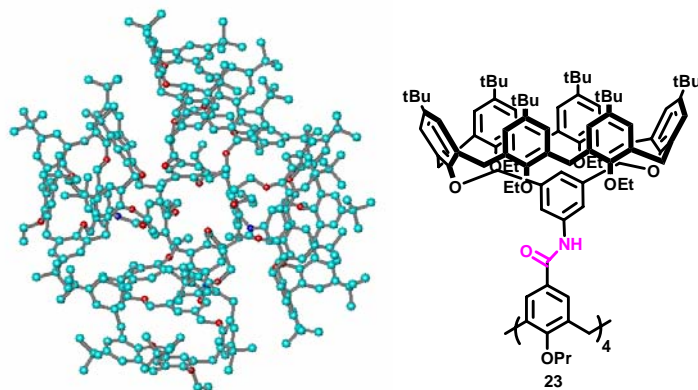
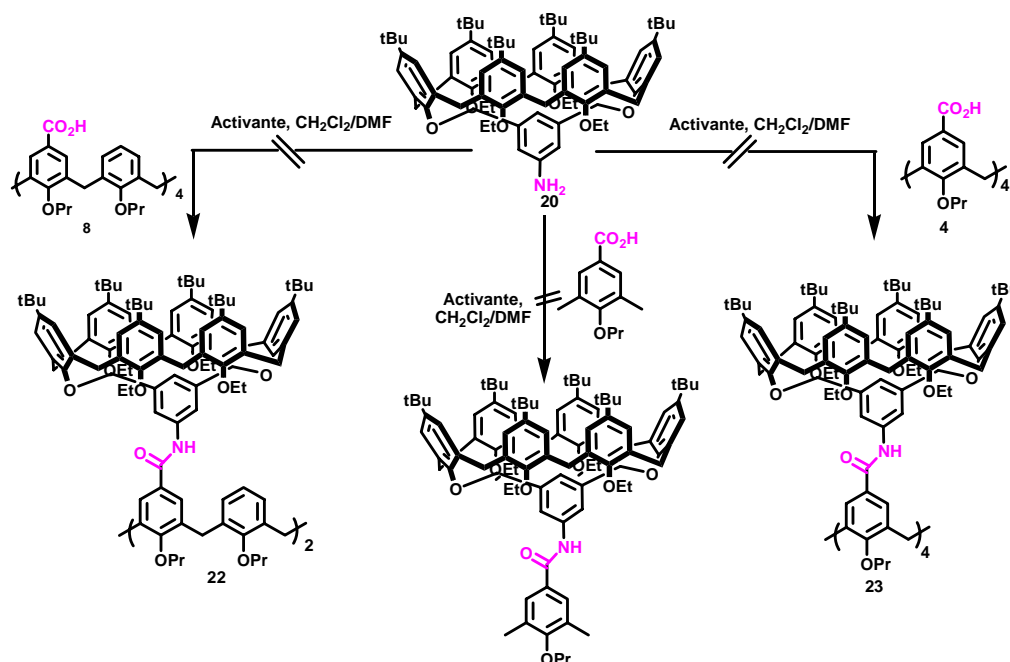


Figura 2.29: Vista superior del modelo G1 con cuatro amidas generado en Hyperchem. Se han suprimido los hidrógenos para mayor claridad.

Sin embargo, cuando los ácidos carboxílicos **4** y **8** se activaron con cloruro de oxalilo o de tionilo, seguidos de la adición lenta de la amina **20** y calefacción, se obtuvieron mezclas de reacción de las que se aisló mayoritariamente el producto de partida (Esquema 2.18). Este resultado puede deberse a la formación de anhídridos por reacción intramolecular, aunque es cierto que este hecho no explica la falta de reactividad observada.³⁸

A continuación se utilizaron como activantes EDC [clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodimida] o PyBOP (hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfonio), dando lugar a los mismos resultados (Esquema 2.18).



Esquema 2.18: Acoplamiento entre la amina **20** y diferentes ácidos carboxílicos.

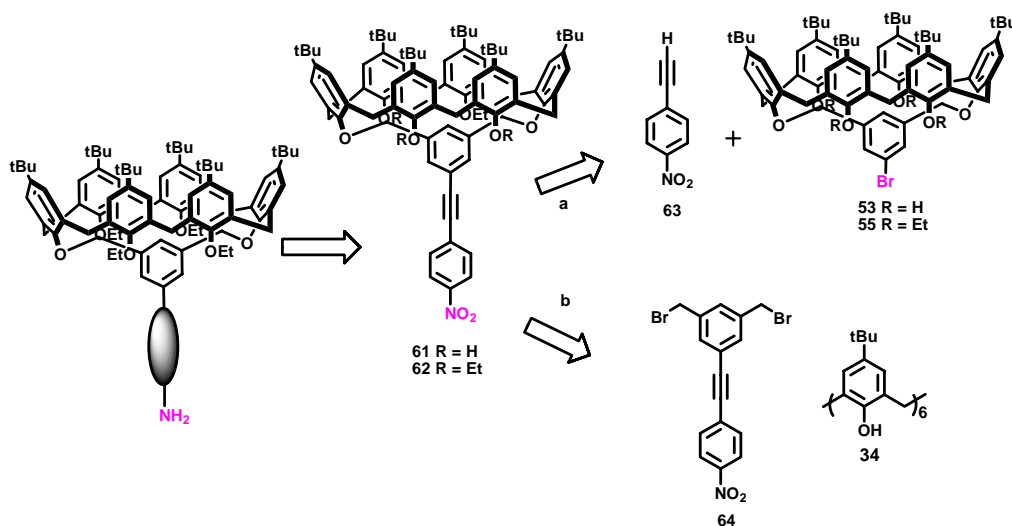
Con el fin de determinar si la falta de reactividad observada era debida al tipo de reacción o al impedimento estérico generado al introducir varias unidades de calix[6]areno sobre el núcleo, se propuso llevar a cabo una reacción modelo entre la amina **20** y el ácido 3,5-dimetil-4-propoxibenzoico. No obstante, el

³⁸ Xie, D.; Gutsche, C. D. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 2280.

acoplamiento no tuvo lugar a pesar de variar las condiciones experimentales (activante, temperatura, disolvente, etc) (Esquema 2.18).

Todos estos ensayos parecen indicar que el grupo amino del compuesto **20** es de difícil acceso, debido a los cuatro grupos etilo que lo rodean. Para corroborar esta hipótesis, se decidió alejar este grupo funcional de la cavidad del macrociclo introduciendo un espaciador que fuera lo más rígido posible. Se eligió un derivado del fenilacetileno, que permite preparar el compuesto deseado a través de reacciones de Sonogashira³⁹ mediante dos estrategias sintéticas diferentes (Esquema 2.19):

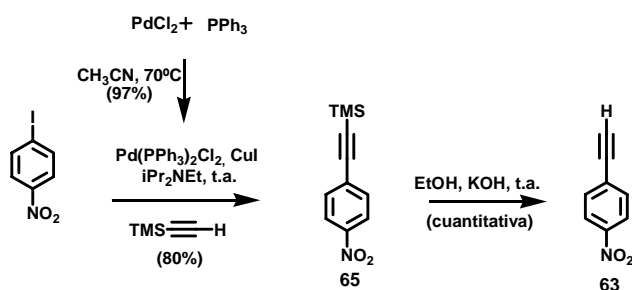
- Introducir el espaciador directamente sobre un A,D-*m*-xililencalix[6]areno adecuadamente funcionalizado.
- Preparar previamente el espaciador alargado y dejar para la última etapa la O-alkilación del calix[6]areno **34**.



Esquema 2.19: Esquema retrosintético para la obtención de dendrones alargados.

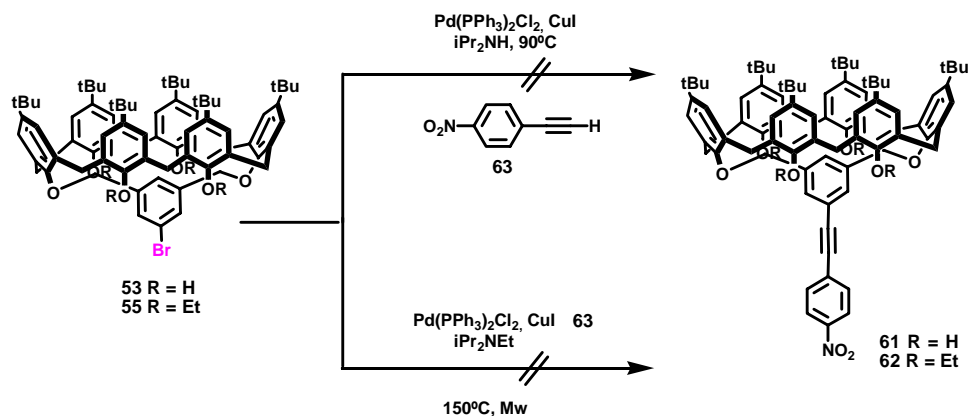
³⁹ a) Sonogashira, K. *J. Org. Chem.* **2002**, 653, 46. b) Rik, R.; Tykwinski, R. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 1566. c) Doucet, H.; Hierro, J.-C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 834. d) Chinchilla, R.; Nájera, C. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 874.

Se abordó en primer lugar la ruta a) ya que los compuestos **53** y **55**, habían sido sintetizados en el apartado anterior, a sabiendas de que no eran las mejores condiciones para llevar a cabo la reacción propuesta.³⁹ El acetileno **63** se preparó, siguiendo el método descrito en la bibliografía, por reacción entre el 4-yodo nitrobenceno y (trimetilsilil)acetileno (Esquema 2.20).⁴⁰



Esquema 2.20: Síntesis del compuesto **63**.

No obstante, cuando se hizo reaccionar a **63** con los A,D-*m*-xililendioxicalexarenos **53** ó **55**, se aisló el compuesto de homo-acoplamiento, recuperándose los bromoderivados de partida inalterados (Esquema 2.21).



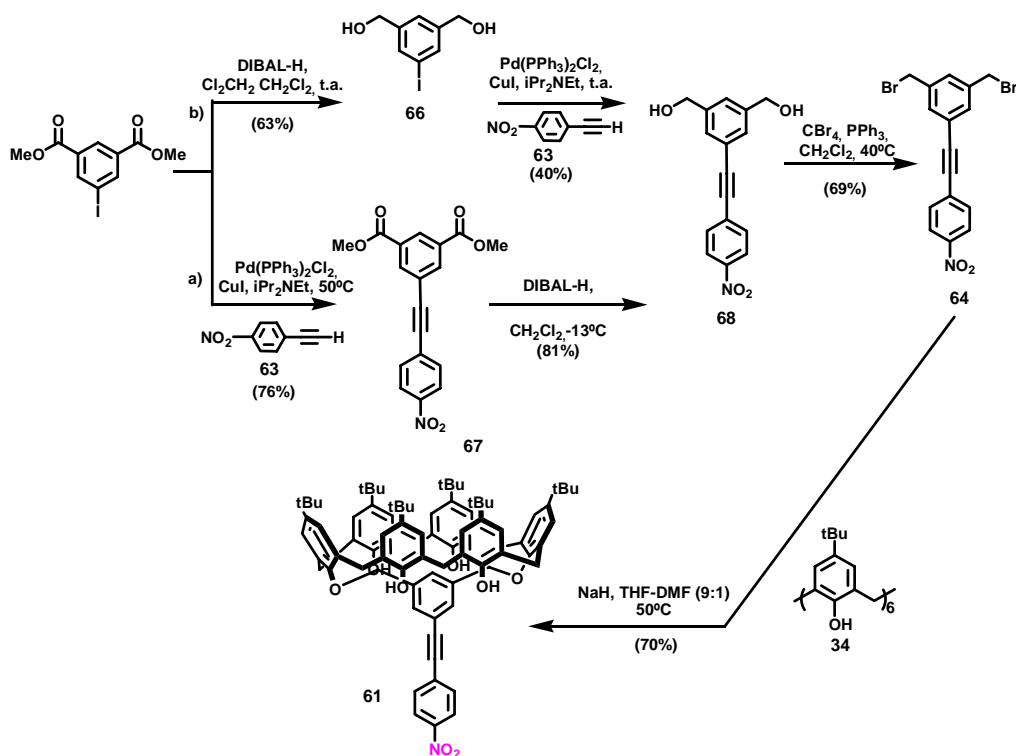
Esquema 2.21: Aproximación directa para la obtención de dendrones alargados.

En los últimos años, se ha descrito que las microondas favorecen este tipo de reacciones, dando lugar a productos cuya síntesis no es posible de forma

⁴⁰ Takahashi, S.; Kuroyam, Y.; Sonogashira, K.; Hagihara, N. *Synthesis* **1980**, 627.

convencional o mejoran los rendimientos.⁴¹ Sin embargo, cuando **63** se hizo reaccionar con **53** ó **55** bajo dichas condiciones se obtuvo de nuevo el producto de homo-acoplamiento (Esquema 2.21).

Ante estos resultados se desestimó la ruta directa y se abordó la indirecta, para lo que era necesario preparar el espaciador dihalogenado **64** (Esquema 2.19b). Su síntesis se planteó de dos formas paralelas a partir del 5-yodoisoftalato de dimetilo (Esquema 2.22).



Esquema 2.22: Síntesis del nitroderivado **61** precursor del dendrón alargado.

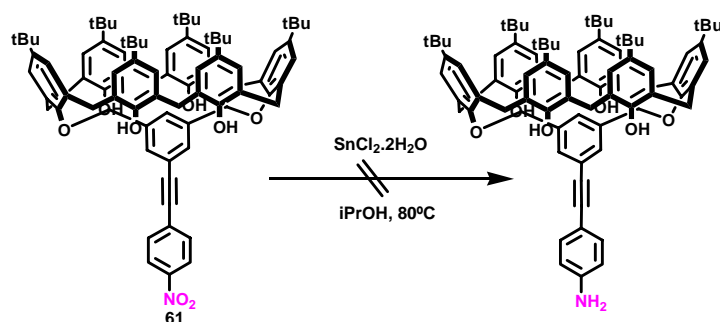
En la primera de ellas, se realizó inicialmente la reducción de los ésteres y a continuación la reacción de Sonogashira con el 4-nitrofenil acetileno **63**, obteniéndose **68** con un rendimiento global del 20% desde el producto comercial.

⁴¹ a) Kuhnert, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 1863. b) Kappe, C. O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 6250. c) Brett, A. R.; Strauss, C. R. *Acc. Chem. Res.* **2005**, 38, 653. d) Nilsson, P.; Olosson, K.; Larthed, M. Eds. "Microwave Methods in Organic Synthesis", Topics in Current Chemistry, Springer Berlin/Heidelberg **2006**. e) Cravotto, G.; Cintas, P. *Chem. Eur. J.* **2007**, 13, 1902.

Sin embargo, los mejores resultados se obtuvieron invirtiendo el orden de las reacciones, es decir, llevando a cabo primero el acoplamiento y posteriormente la reducción de los ésteres, lo que supuso elevar el rendimiento global hasta el 61%.

El bromoderivado **64** se preparó por tratamiento de **68** con tetrabromuro de carbono y trifenilfosfina. Por último, la reacción de *O*-alquilación entre el *p*-*tert*-butilcalix[6]areno **34** y el derivado dihalogenado **64** se realizó en las condiciones habituales dando lugar a **61** con un 70% de rendimiento (Esquema 2.22). Los estudios realizados por RMN mono y bidimensional demuestran que se encuentra en conformación *cono* (Anexo I).

Una vez obtenido **61** se puede acceder a dos dendrones diferentes (OEt/amino; OH/amino), en función de si se realizaba o no la *O*-alquilación antes de reducir el grupo nitro. Dadas las características estructurales de **61** se eligió llevar a cabo en primer lugar la reducción del nitroderivado. Sin embargo, cuando este compuesto se trató con dicloruro de estaño en isopropanol a reflujo, dio lugar a una mezcla compleja de reacción, cuyo análisis por espectrometría de masas parece indicar que se ha producido la adición nucleófila (isopropanol y agua) sobre el triple enlace, debido a la presencia del grupo nitro (Esquema 2.23). Este resultado, unido a que la preparación de los dendrones alargados requiere mayor esfuerzo sintético, hizo abandonar esta metodología y por ende la obtención de los dendrímeros con uniones amida.



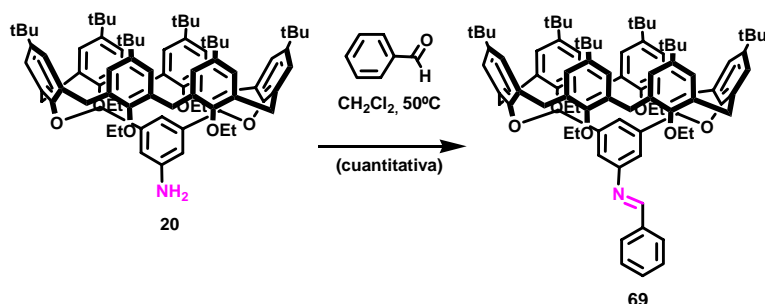
Esquema 2.23: Reducción del nitroderivado **61**.

Dendrímeros de primera generación por formación de iminas

Síntesis de los dendrímeros 24 y 25

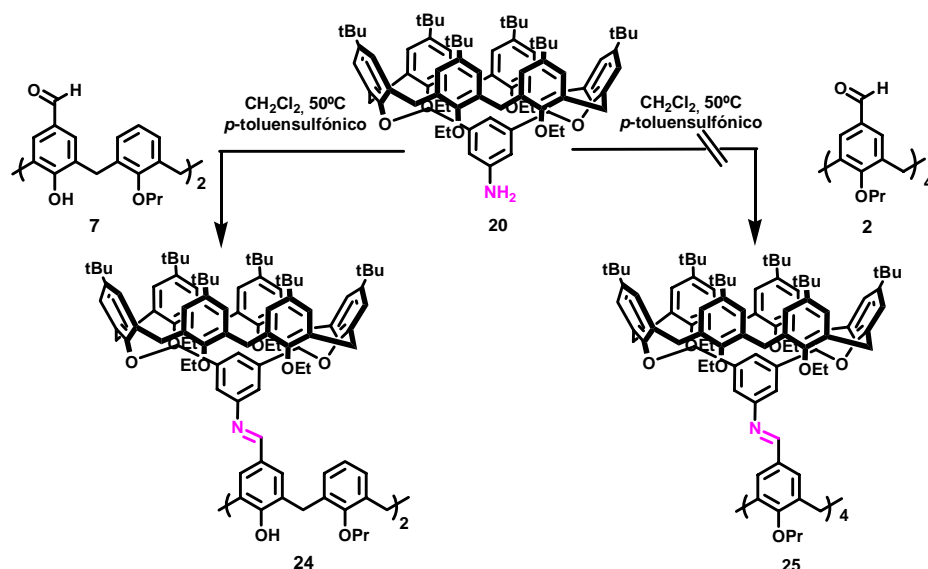
Como segundo tipo de acoplamiento se probó la formación de iminas aprovechando la mayor reactividad de los aldehídos, frente a los ácidos carboxílicos. No obstante, esta reacción tiene la desventaja de estar gobernada por un equilibrio, además de su labilidad una vez sintetizadas.

Teniendo en cuenta la falta de reactividad de la amina **20** se intentó en primer lugar la reacción con benzaldehído, obteniéndose cuantitativamente la imina **69** (Esquema 2.24).



Esquema 2.24: Síntesis de la imina modelo 69.

Ante este excelente resultado, se abordó la reacción entre la amina **20** y los calix[4]arenos **2** y **7**, tetra- y difuncionalizados con aldehídos respectivamente. Cuando estas condiciones se aplicaron a la formación de dos iminas por reacción de **20** con el dialdehído **7** la reacción no tuvo lugar. La adición de ácido *p*-toluensulfónico permitió detectar su formación por RMN y MALDI-TOF aunque, no fue posible aislar la imina **24** al descomponerse en los productos de partida durante el proceso de purificación, incluso cuando se emplearon técnicas de separación por tamaño como Sephadex o Bio-Beads (Anexo I). Con el fin de obtenerla cuantitativamente se cambiaron las condiciones experimentales (empleo de resinas ácidas, o tamiz molecular para eliminar el agua), sin que hasta el momento se haya conseguido aislarla (Esquema 2.25).



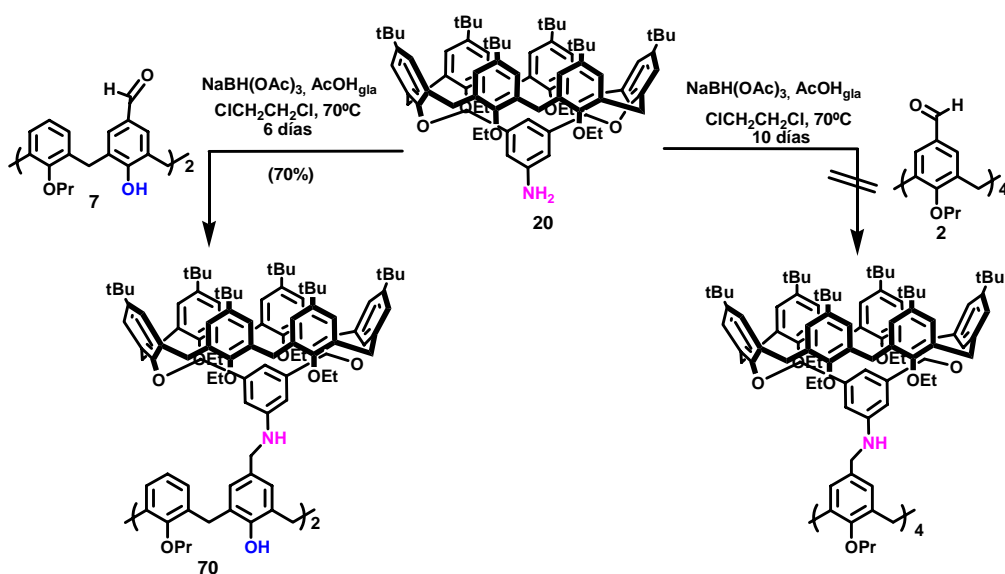
Esquema 2.25: Acoplamiento de tipo imina entre la amina **20** y los aldehídos **2** y **7**.

Por otro lado, se ensayó también la síntesis de la tetraimina **25** por reacción entre la amina **20** y el tetraaldehído **2**, obteniéndose una mezcla compleja en la que no se pudo observar el compuesto deseado (Anexo I). En este caso, parece que es el impedimento estérico que se va generando en el cerco superior del calix[4]areno uno de los responsables de que la reacción no se complete (Esquema 2.25). Con el fin de solventar esta dificultad, se repitió la condensación empleando exceso de amina; sin embargo, esto conlleva que la purificación sea aun más difícil que en el caso anterior, provocando la descomposición total o parcial de las iminas.

Era necesario conocer si la imina propuesta **25** no se observa por falta de reactividad del grupo amino en el dendrón **20**, o bien, por impedimento estérico a la hora de ir introduciendo estos grupos sobre el núcleo, o por descomposición durante el aislamiento. Por esta razón, se planteó la formación de aminas secundarias por aminación reductora. De los reductores utilizados habitualmente en este tipo de reacción se eligió al triacetoxi borohidruro sódico $[\text{NaBH}(\text{OAc})_3]$ que no es dependiente del pH.⁴²

⁴² Abdel-Magid, A. F.; Carson, K. G.; Harris, B. D.; Maryanoff, C. A.; Shah, R. D. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3849.

Afortunadamente, cuando la amina **20** se trató con el dialdehído **7** en las condiciones habituales se obtuvo la diamina **70** con un 70% de rendimiento, a pesar de que su purificación requirió sucesivas precipitaciones en CH₂Cl₂/MeOH (Esquema 2.26).

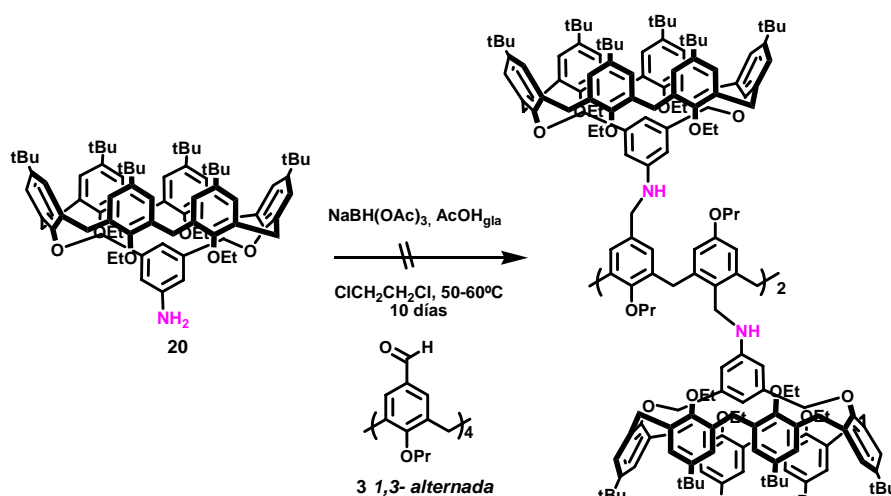


Esquema 2.26: Síntesis del dendrímero G1 **70**.

No ocurrió lo mismo cuando la aminación reductora se llevó a cabo entre el tetraaldehído **2** y la amina **20**, incluso después de diez días de reacción. No obstante, el análisis realizado por espectrometría de masas de los crudos obtenidos, permitió detectar los iones moleculares de los compuestos que habían incorporado cuatro unidades de calix[6]areno como iminas (**25**), y el producto parcialmente reducido (dos aminas, dos iminas) (Esquema 2.26. Anexo I).

Con el fin de disminuir el impedimento estérico y favorecer la reacción se intentó el acoplamiento entre la amina **20** y el tetraaldehído **3** (conformación 1,3 *alternada*), que dispone a dos dendrones a cada lado del plano. Cuando la reacción se realizó en las mismas condiciones empleadas en las transformaciones anteriores se obtuvo una mezcla compleja de la que no se pudo aislar el compuesto deseado. El análisis llevado a cabo por espectrometría de masas del crudo de reacción, permitió identificar el ión molecular de un compuesto cuya masa coincidía con la incorporación de cuatro unidades de calix[6]areno, tres de las cuales

correspondían a iminas y la cuarta era una amina secundaria (Esquema 2.27. Anexo I).



Esquema 2.27: Aminación reductora entre el tetraaldehído 3 y la amina 20.

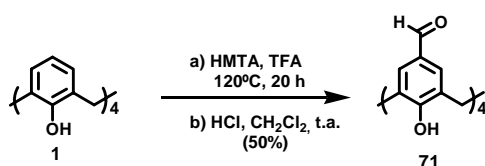
Estos resultados indican que forzando las condiciones de reacción (tiempos largos y exceso de amina) es posible anclar los cuatro dendrones sobre el núcleo, aunque la reducción de las iminas no se produzca de manera eficaz.

Con el fin de obtener los dendrímeros G1 se decidió cambiar su núcleo. Por un lado, se utilizó el calix[4]areno **71** que al poseer las posiciones fenólicas libres está en equilibrio entre dos conformaciones *cono* idénticas, lo que puede favorecer el tetra-acoplamiento. Y por otro lado, se empleó un ciclotriveratrilen (CTV)⁴³ cuya estructura rígida de corona con simetría C_{3v} es más abierta que la del calix[4]areno en conformación *cono*.⁴⁴ El CTV **72** elegido posee además los tres grupos aldehído alejados de la plataforma.

⁴³ El ciclotriveratrilen (CTV) es un trímero cíclico derivado del veratrol unido por puentes metilénicos, que se forma por condensación del veratrol en medio ácido. a) Collet, A. *Tetrahedron* **1987**, 43, 5725. b) Collet, A. *Comprehensive Supramolecular Chemistry*; vol 6, MacNicol, D. D.; Toda, F.; Bishop, R. Eds. Oxford, Pergamon **1996**.

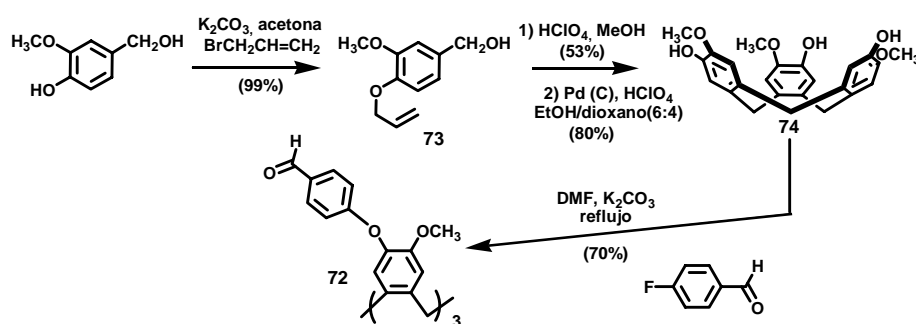
⁴⁴ El tamaño de la cavidad viene definido por el ángulo δ formado entre los anillos aromáticos y el plano que contiene los carbonos de los puentes metilénicos. En el ciclotriveratrilen (ver ref 43) es de

En primer lugar se prepararon los compuestos de partida **71** y **72**. La tetraformilación directa de **1**, realizada con hexametilentetraamina (HMTA) en presencia de ácido trifluoroacético (TFA), permitió obtener **71**, con un 50% de rendimiento (Esquema 2.28).⁴⁵



Esquema 2.28: Síntesis del núcleo **71**.

El compuesto **72**, se sintetizó en cuatro etapas a partir del alcohol 4-hidroxi-3-metoxibencílico según la metodología descrita.⁴⁶ Inicialmente, se obtuvo **74** por condensación de **73**^{46a} seguido de la desprotección de los grupos hidroxilo, y por último, la reacción de sustitución nucleófila en medio básico entre **74** y el 4-fluorobenzaldehído dio lugar a **72** con un 70% de rendimiento (Esquema 2.29).^{46b}



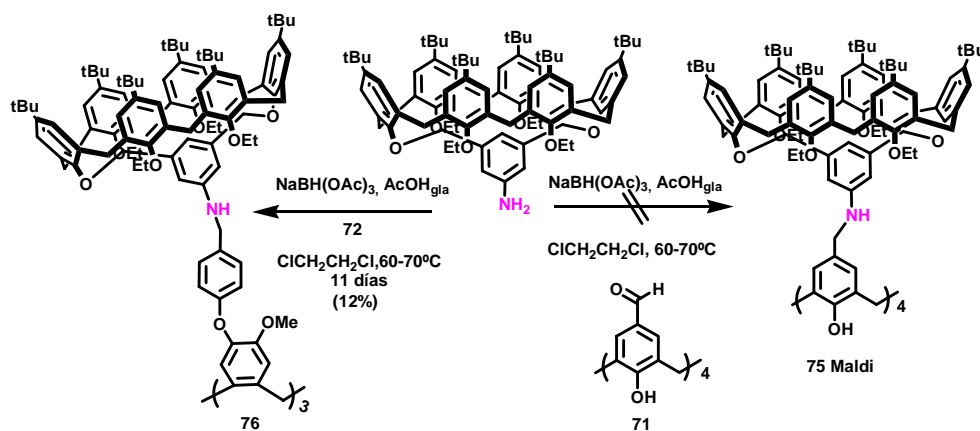
Esquema 2.29: Síntesis del núcleo **72**.

132° y en el calix[4]areno es de 115°: Arduini, A.; Nachtigall, F. F.; Pochini, A.; Secchi, A.; Ugozzoli, F. *Supramol. Chem.* **2000**, 12, 273.

⁴⁵ Casnati, A.; Sartori, A.; Pirondini, L.; Bonetti, F.; Pelizzi, N.; Sansone, F.; Ugozzoli, F.; Ungaro, R. *Supramol. Chem.* **2006**, 18, 199.

⁴⁶ Sintetizado por el doctor Alex Fragoso. a) Canceill, J.; Collet, A.; Gottarelli, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 5997. b) Arduini, A.; Calzavacca, F.; Demuru, D.; Pochini, A.; Secchi, A. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 1386.

A continuación se procedió a realizar la aminación reductora entre los núcleos obtenidos y la amina **20**. Cuando se sometió el calix[4]areno **71** a las condiciones ya comentadas, se obtuvo una mezcla de reacción de la que no se pudo aislar ningún compuesto. No obstante, el estudio por espectrometría de masas de la mezcla obtenida indicaba la presencia minoritaria del ión molecular del producto final **75** (Anexo I). Afortunadamente, no ocurrió lo mismo cuando se empleó el trialdehído **72**, obteniéndose **76** con un 12% de rendimiento, tras once días de reacción (Esquema 2.30). Este bajo rendimiento se debe por un lado, al gran exceso de amina utilizado que dificulta su aislamiento; y por otro, a que las técnicas de separación por tamaño empleadas para la purificación no discriminan entre los subproductos parcialmente reducidos, lo que obliga a realizar varios procesos de separación cromatográfica.



Esquema 2.30: Síntesis del dendrímero G1 76.

Análisis Conformacional de los dendrímeros G1 70 y 76

Se realizó el análisis conformacional de los compuestos **70** y **76**. En el caso de **70**, los experimentos de RMN mono- y bidimensionales llevados a cabo indican que el calix[4]areno que actúa como núcleo se encuentra en conformación *cono abierta* (*pinched cone*) (^{13}C -RMN δ ArCH₂Ar 31.6 ppm). Estos datos muestran que el medio en el que se ha llevado a cabo la aminación reductora no ha provocado la inversión del macrociclo que actúa como núcleo (Figura 2.30).

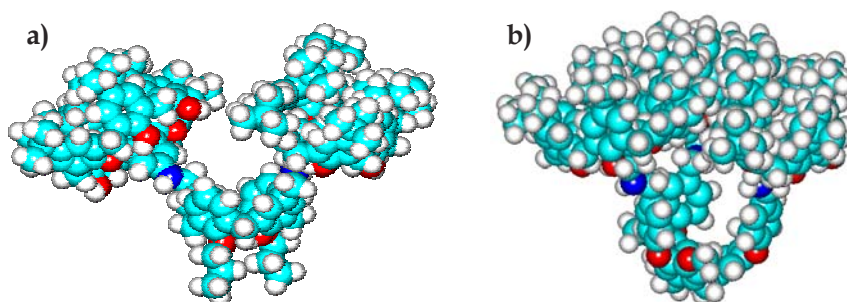


Figura 2.30: Imagen representativa de la estructura de los dendrímeros G1 a) 70 y b) 76 optimizada en Hyperchem.

Los estudios conformacionales descritos sobre CTV, demuestran que la velocidad de inversión del macrociclo es lenta en la escala de tiempos de RMN, y tiene lugar a través de un intermedio en que uno de los anillos se orienta hacia arriba y los demás hacia abajo.⁴⁷ Dicha hipótesis ha sido corroborada por los estudios de racemización realizados sobre el derivado quiral *O*-hexametilado, deuterado en metilos alternos (un mes a 20 °C).⁴⁸

El espectro de ¹H-RMN del compuesto **76** a temperatura ambiente, presenta un sistema AX para los protones geminales de los metilenos que unen los anillos aromáticos, lo que indica que **76** se encuentra en una conformación *cono* estable, este hecho fue corroborado por ¹³C-RMN donde dicho metileno aparece a 35.3 ppm. (Figura 2.30).

La estructura de los compuesto **70** y **76** muestran más grados de libertad que los dendrímeros inicialmente propuestos. Los estudios básicos realizados en Hyperchem, indicaron la presencia de grandes ventanas por las que pueden entrar y salir fácilmente los sustratos, careciendo de un espacio interior preestablecido (Figura 2.30). Por tanto, no se van a estudiar sus propiedades como receptores al no cumplir los requisitos propuestos en los objetivos de esta Tesis Doctoral.

⁴⁷ Miller, B.; Gesner, B. D. *Tetrahedron Lett.* **1965**, 6, 3351.

⁴⁸ Collet, A.; Gabard, J. J. *Org. Chem.* **1980**, 45, 5400.

Dendrímeros de primera generación por acoplamiento de tipo azo

Los azobencenos, se han empleado durante muchos años como colorantes,⁴⁸ sin embargo en la actualidad, son sus propiedades fotocromicas las que han despertado mayor interés en cuanto a sus aplicaciones. El fotocromismo se define como una transformación reversible entre dos formas A y B de una especie química que poseen espectros de absorción diferentes, inducida por la acción de una radiación electromagnética (Figura 2.31).⁴⁹

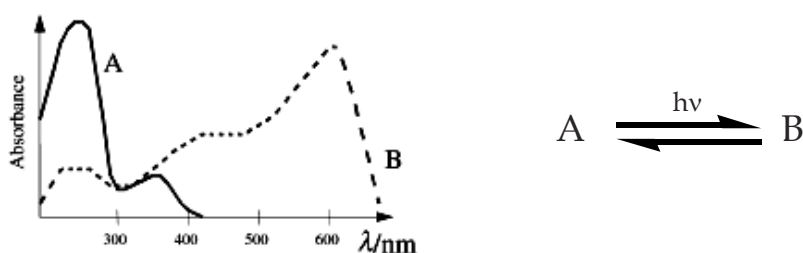


Figura 2.31: Espectros de absorción de las dos especies fotocromicas de una sustancia.

Desde los años treinta, tras un estudio realizado por Hartley, se sabe que la luz afecta a la configuración del doble enlace N=N de los azobencenos.⁵⁰ La forma *trans* (E), puede ser fácilmente isomerizada a la *cis* (Z) cuando se irradia con una longitud de onda determinada, que va a depender de la naturaleza del azobenceno (Figura 2.32).

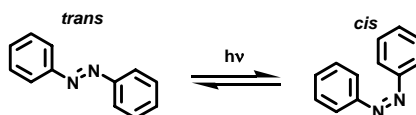


Figura 2.32: Isómeros geométricos de los azo compuestos.

⁴⁸ Mitscherlich, E. *Ann. Pharm.* **1834**, 12, 311.

⁴⁹ Bouas-Laurent, H.; Dürr, H. *Pure Appl. Chem.* **2001**, 73, 639.

⁵⁰ Hartley, S. G. *Nature*, **1937**, 140, 281.

Actualmente, estos compuestos son considerados como el prototipo para diseñar dispositivos moleculares (interruptores) regulados por acción de la luz.⁵¹ Son relevantes los ejemplos sobre sistemas o materiales biológicos cuyas propiedades son fotomoduladas gracias a la incorporación de grupos azo en su estructura.^{51,52}

Esta característica también se ha empleado para modificar las propiedades enlazantes de receptores como son los azodendrimeros y una serie de familias de compuestos entre las que cabe destacar a los azocalixarenos.⁵³ Dentro de este último grupo, en la mayoría de los ejemplos descritos, el grupo azo se ha utilizado para obtener sensores.^{54,55} Sólo en el compuesto desarrollado por Hamada se modifican las características estructurales de la cavidad del calixareno son modificadas mediante fotoisomerización, provocando un cambio en sus propiedades de reconocimiento, que se traduce en la extracción o no de determinados cationes.⁵⁶

⁵¹ Libros y revisiones sobre dispositivos moleculares: a) Feringa, B. L. Ed. *"Molecular Switches"*, Wiley-VCH, Weinheim **2001**. b) Balzani, V.; Venturi, M.; Credi, A. *"Molecular Devices and Machines"*, Wiley-VCH, Weinheim **2003**. c) Balzani, V.; Credi, A.; Venturi, M. *Nanotoday* **2007**, 2, 18. Algunos ejemplos recientes: d) Moruoka, T.; Kinbara, K.; Kobayashi, T.; Aida, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 5612. e) Moruoka, T.; Kinbara, K.; Aida, T. *Nature* **2006**, 440, 512.

⁵² a) Hu, Y.-Z.; Tsukiji, S.; Shinkai, S.; Oishi, S.; Hamachi, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 241. b) Banghart, M.; Borges, K.; Isacoff, E.; Trauner D.; Kramer, R. H. *Nat. Neurosci.* **2004**, 7, 1381. c) Loudwig, S.; Bayley, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 12404.

⁵³ a) Archut, A.; Azzellini, G. C.; Balzani, V.; Cola, L. D.; Vögtle, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 12187. b) A. Dirksen, A.; Zuidema, E.; Williams, R. W.; De Cola, D.; Kauffmann, C.; Vögtle, F.; Roque, A.; Pina, F. *Macromolecules* **2002**, 3527. c) Yagai, S.; Karatsu, T.; Kitamura, A. *Chem. Eur. J.* **2005**, 11, 4054.

⁵⁴ a) Shimizu, H.; Iwamoto, K.; Fujimoto, K.; Shinkai, S. *Chem. Lett.* **1991**, 2147. b) Choi, M. J.; Kim, M. Y.; Chang, S.-K. *Chem. Commun.* **2001**, 1664. c) van der Veen, N. J.; Rozniecka, E.; Woldering, L. A.; Chudy, M.; Husken, J.; van Veggel, F. C. J. M.; Reinhoudt, D. N. *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 4878. d) Halouani, H.; Dumazet-Bonnamour, I.; Duchamp, C.; Bavoux, C.; Ehlinger, N.; Perrin, M.; Lamartine, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 4202. e) Oueslati, F.; Dumazet-Bonnamour, I.; Lamartine, R. *New J. Chem.* **2004**, 28, 1575. f) Lee, S. H.; Kim, J. Y.; Ko, J.; Lee, J. Y.; Kim, J. S. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 2902. g) Chen, C.-F.; Chen, Q.-Y. *New J. Chem.* **2006**, 30, 143. h) Chawla, H. M.; Singh, S. P.; Upreti, S. *Tetrahedron* **2006**, 62, 2901. i) Ho, I.-T.; Lee, G.-H.; Chung, W.-S. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 2434.

⁵⁵ Deligöz, H. *J. Inclusion Phenom. Macrocyclic Chem.* **2006**, 55, 197. Y las referencias incluidas en él.

⁵⁶ Hamada, F.; Masuda, T.; Kondo, Y. *Supramol. Chem.* **1995**, 5, 129.

La introducción de estos grupos fotoisomerizables en los dendrímeros semirígidos diseñados debe permitir que se comporten como dispositivos o moléculas inteligentes capaces de responder a estímulos externos. El movimiento de los dendrones al abrir y cerrar el espacio interior, debe controlar las propiedades de reconocimiento molecular (Figura 2.33).

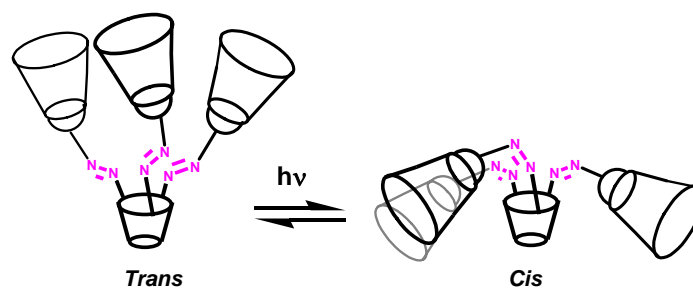


Figura 2.33: Fotoisomerización de los dendrímeros.

Síntesis de los azodendrimeros 27 y 28.

De los distintos métodos que se han desarrollado para preparar azobencenos se eligieron la reacción de Mills y el acoplamiento azoico por ser los adecuados a las características de los dendrones que se habían obtenido.⁵⁷

La reacción de Mills consiste en un ataque nucleófilo de una anilina sobre un nitroso derivado en acético glacial, dando lugar a un intermedio que por deshidratación genera el azobenceno.^{57a} Mientras que, el acoplamiento azoico requiere la diazoación inicial de la anilina para generar la sal de diazonio, que al ser un electrófilo débil, sólo va a reaccionar con arenos ricos en electrones como anilinas o fenolatos.^{57b} Este último método necesita un riguroso control de las condiciones experimentales: disolventes polares, pH, temperatura. En particular cuando el nucleófilo es un fenol y la base un hidróxido, debe emplearse el medio

⁵⁷ Reacción de Mills: a) Boyer, J. H. "The Chemistry of the Nitro and Nitroso Groups", Part 1, Wiley Interscience, New York **1969**, 278. b) Tie, C.; Gallucci, J. C J.; Parquette, J. R. J. *Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 1162. Acoplamiento azoico: c) Zollinger, H. "Azo and Diazo Chemistry", Interscience, London **1961**. d) Hegarty, A. F. "The Chemistry of Diazonium and Diazo Group", Part 2, Patai, S., Wiley, New York **1978**. e) Gordon, P. F.; Grgory, P. Eds. "Organic Chemistry in Colour", Springer, New York **1983**. f) Hunger, K. "Industrial Dyes: Chemistry, Properties, Applications" Wiley-VCH, **2003**, 14.

básico necesario para generar el fenolato, ya que un exceso de base puede producir el diazohidróxido inhibiendo el acoplamiento con el nucleófilo (Figura 2.34).

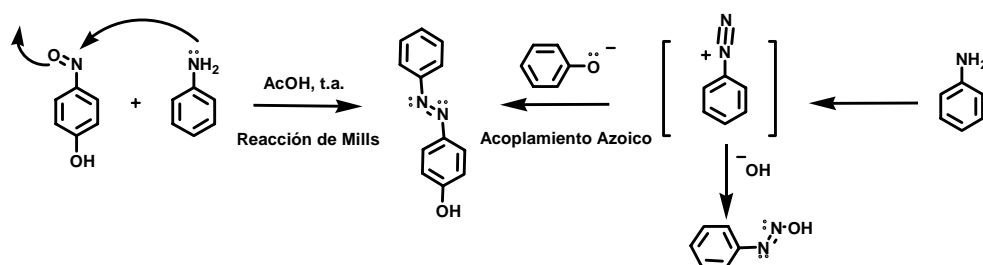
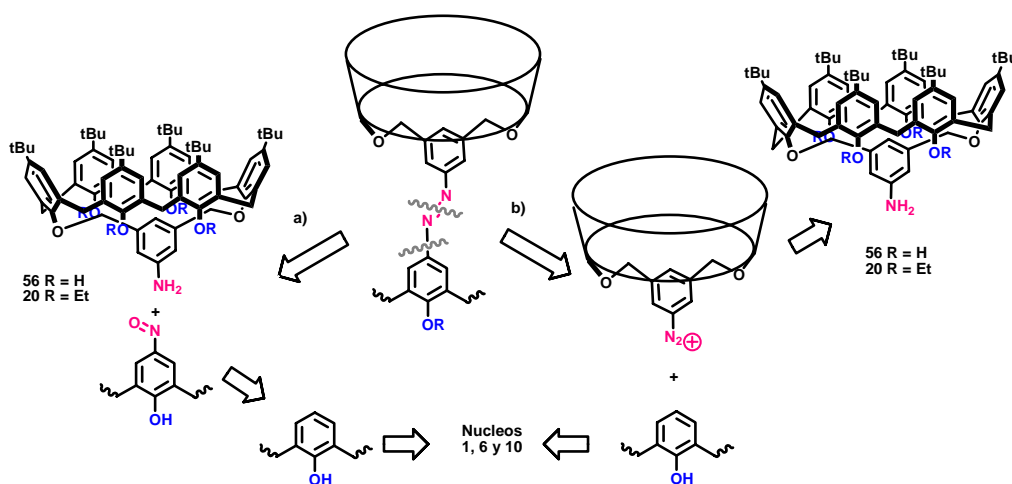


Figura 2.34: Métodos habituales de síntesis de azoderivados.

Retrosintéticamente los azodendrimeros propuestos se pueden obtener por dos rutas: a) por reacción de Mills entre los núcleos funcionalizados con grupos nitroso y los dendrones **20** y **56**, y b) mediante acoplamiento azoico entre la sal de diazonio de las aminas **20** y **56** y los núcleos **1**, **6** y **10**, que presentan libre la posición *para* a los grupos fenólicos (Esquema 2. 31).

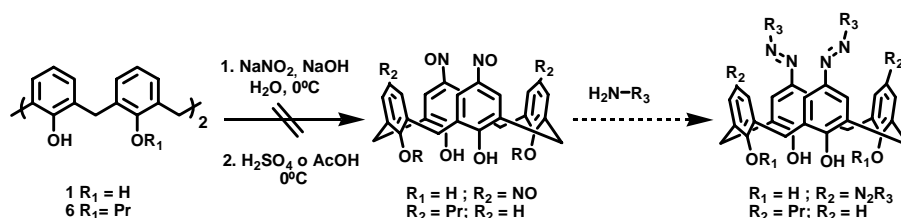


Esquema 2. 31: Esquema retrosintético de los azocalixaenos **G1**.

Para llevar a cabo la ruta a, es necesario obtener previamente los núcleos con grupos nitroso en las posiciones *para*. Sólo existe un ejemplo descrito en la bibliografía en el que se prepara un nitroso calix[4]areno como intermedio para

obtener el nitroderivado correspondiente, aunque al no aislarse no se detalla su descripción.⁵⁸

Cuando los compuestos **1** y **6** se trataron con NaNO₂ en medio básico seguido de adición de H₂SO₄ se recuperaron los productos de partida inalterados. Variaciones en las condiciones de reacción (tiempo, tipo de ácido, temperatura, borboteo de argón, adición de reactivos) condujeron siempre a los mismos resultados (Esquema 2.32).



Esquema 2.32: Síntesis de nitroso calix[4]arenos.

Por tanto, se optó por la ruta b). En la bibliografía se han descrito varios ejemplos sobre la formación de azocalixarenos, pero en ninguno de ellos la sal de diazonio se genera sobre el calix[6]areno.⁵³⁻⁵⁵ Sólo existe un caso, publicado durante el desarrollo de esta Tesis Doctoral, en el que dicha sal se produce sobre el calix[4]areno.⁵⁹

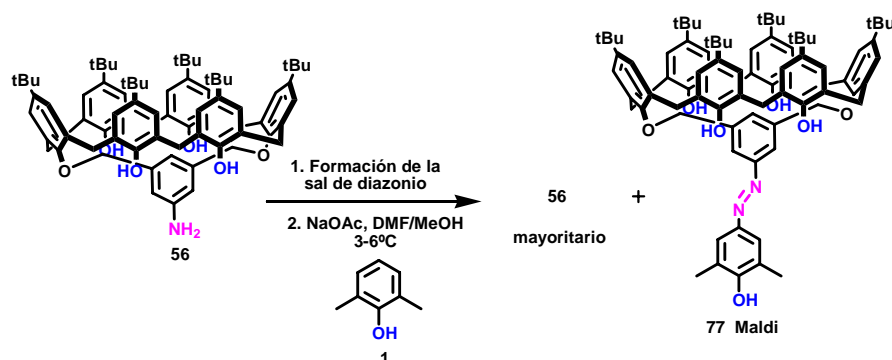
En primer lugar, hay que encontrar las condiciones de reacción adecuadas para formar cuantitativamente la sal de diazonio de las aminas **20** y **56**, y posteriormente, optimizar el acoplamiento con los calixarenos que van a actuar como núcleos. Para testificar la obtención de la sal se eligió como modelo para el acoplamiento al 2,6-dimetilfenol.

Los ensayos iniciales se realizaron con la amina **56** por ser más hidrófila al tener los fenoles libres. La reacción se llevó a cabo en una mezcla THF/H₂O (1:1) con el fin de disolver parcialmente a la amina, HCl concentrado y nitrito sódico, obteniéndose una mezcla de reacción de la que se recuperó la amina de partida como producto mayoritario, y se detectaron, por MALDI-TOF, el producto de

⁵⁸ No, K.; Noh, Y. *Bull. Korean Chem. Soc.* **1986**, 7, 314.

⁵⁹ Ryu, E. H.; Zhao, Y. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 9494.

acoplamiento **77** y como subproducto el triazeno correspondiente, generado por reacción entre la sal de diazonio y la amina libre (Esquema 2.33).



Esquema 2.33: Formación de la sal de diazonio de la amina **56**.

Se modificaron las condiciones experimentales (tiempo, disolvente y proporción de los reactivos) obteniéndose resultados similares. Esta falta de reactividad de la amina puede ser debida, bien a la insuficiente solubilidad en el medio o al consumo del nitrito sódico por parte de los hidroxilos libres.^{57d}

Se decidió llevar a cabo la transformación sobre la amina **20**, que al ser más apolar, permite realizar la reacción en medios orgánicos. No obstante, cuando se utilizó el nitrito de isoamilo⁶⁰ como fuente de NO⁺ o se intentó aislar la sal de de tetrafluoroborato,⁶¹ se recuperó gran parte de la amina de partida **20**, detectándose por MALDI-TOF el ión molecular del producto final **78** y el del triazeno correspondiente. Estos resultados indican que la transformación deseada se está produciendo minoritariamente. Se decidió, probar con **20** las condiciones utilizadas con la amina más polar **56**, obteniéndose una mezcla cuya identificación por espectrometría de masas reveló que se trataba del compuesto esperado **78**, triazeno y **13** (generado por eliminación del grupo azo), no encontrándose el ión molecular correspondiente a la amina de partida **20** (Tabla 2.4, entrada 6).

⁶⁰ a) Jin, C. M.; Lu, G. Y.; You, X. Z. *Chinese Chem. Lett.* **2001**, 12, 959. b) Kalgutkar, R. S.; Lahti, P. M. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 2625.

⁶¹ a) Bouoit-Montésinos, S.; Bassus, J.; Perrin, M.; Lamartine, R. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 2563. b) Kosynkin, D. V.; Tour, J. M. *Org. Lett.* **2001**, 3, 993.

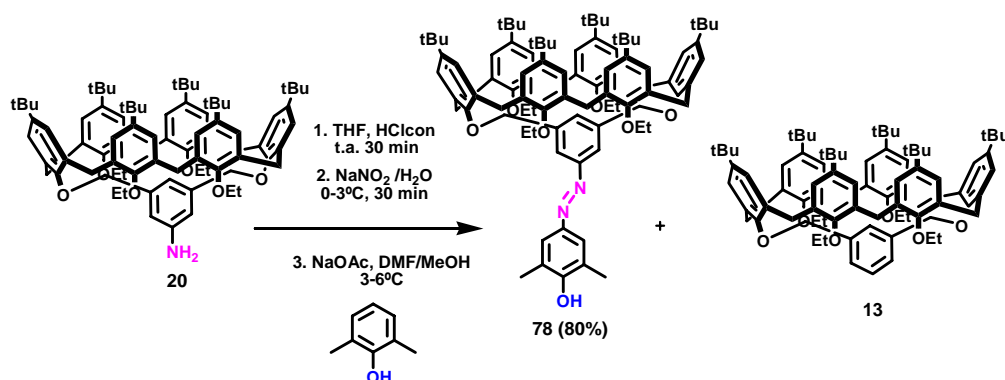
Tabla 2.4: Condiciones de formación de la sal de diazonio de la amina 20.

	Disolvente.	Nitrito	Ácido	t	T(°C)	Productos
1	THF	C ₅ H ₁₁ NO	HCl	30 min	0-5	20
2	THF	C ₅ H ₁₁ NO	AcOH	3h	60	20
3	THF/H ₂ O (1:1)	NaNO ₂	HBf ₄ ^a	2h	0-10	20; Maldi: 78 + triazeno
4	Dioxano/H ₂ O (2:0.3)	NaNO ₂	HBf ₄ ^a	2h	0-5	20
5	THF/H ₂ O (8:1)	NaNO ₂	HBf ₄ ^b	7h	t.a.	20
6	THF/H ₂ O (1:1)	NaNO ₂	HCl	15 min	0-5	13; Maldi: 78 + triazeno

a) Disolución acuosa al 48 %. b) Disolución de Et₂O al 54 %.

Los últimos resultados parecen indicar que la sal de diazonio se ha formado en mayor proporción que en las condiciones previamente ensayadas, aunque la presencia del triazeno apunta a que no están optimizadas. Por otro lado, el aislamiento mayoritario del compuesto **13** sugiere que tampoco lo están las del acoplamiento, ya que la sal de diazonio se descompone antes de reaccionar con los fenolatos.

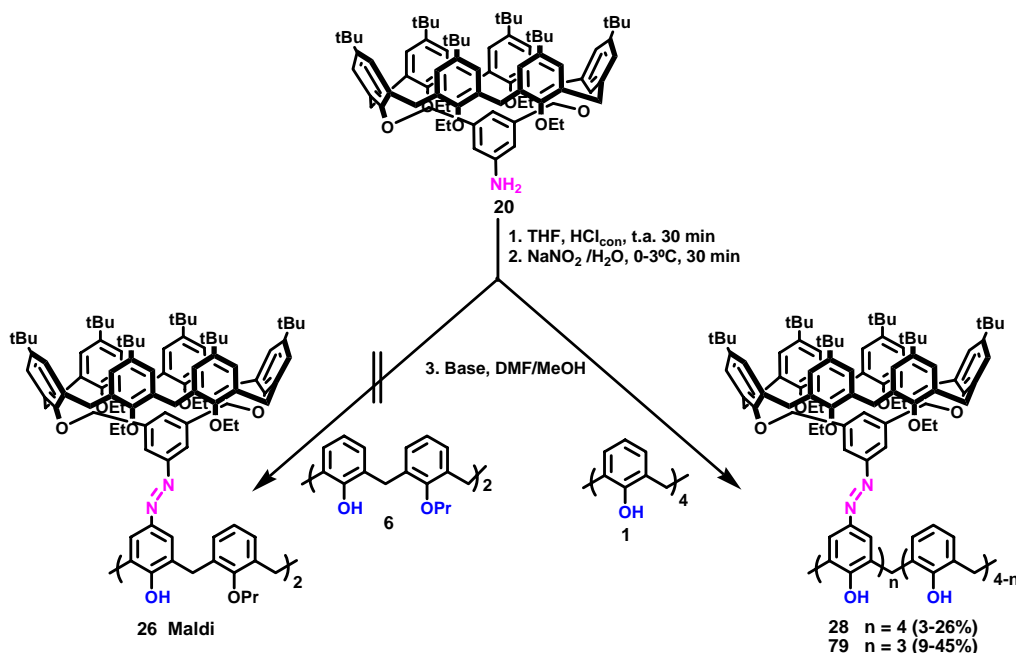
Finalmente, y tras varios ensayos más, se encontraron las condiciones óptimas donde se alcanzó un compromiso entre la solubilidad de los reactivos de partida, la sal formada y los productos parciales. La transformación cuantitativa de **20** (en exceso respecto al 2,6-dimetilfenol) se obtuvo agitando la amina en THF con HCl concentrado y posterior adición, a baja temperatura, en el seno de la disolución, de otra de nitrito sódico en la mínima cantidad de agua. Tras realizar el acoplamiento con el 2,6-dimetilfenol se obtuvo **78** con un 80% de rendimiento, y **13** en menor proporción (Esquema 2.34).



Esquema 2.34: Síntesis del azocalixareno modelo 78.

Una vez puesta a punto la diazoación, se procedió a llevar a cabo los acoplamientos con los calixarenos **1**, **6** y **10** para obtener los dendrímeros G1 propuestos. En este punto el problema que se plantea es si la sal de diazonio es lo suficientemente estable para dar lugar a las múltiples uniones.

Cuando las reacciones se ensayaron sobre los calix[4]arenos **6** y **1** con simetrías C_2 y C_4 respectivamente, los resultados encontrados fueron opuestos a lo esperado. Así, el acoplamiento entre el núcleo **6**, que posee dos fenoles libres, y la sal de diazonio de la amina **20** en las condiciones previamente establecidas, sólo permitió detectar por masas al dendrímero **26** y al producto de mono-acoplamiento (Anexo I). Sin embargo, no ocurrió lo mismo cuando se utilizó como núcleo al compuesto **1**, que posee cuatro fenoles libres, obteniéndose **28** y **79** (tres grupos azo) con un 3 y un 20% de rendimiento respectivamente (Esquema 2.35. Tabla 2.5).



Esquema 2.35: Síntesis del dendricalixareno 28.

Estos resultados pueden explicarse teniendo en cuenta varios factores. Por un lado, el menor valor de pK de los grupos fenólicos en **1** facilita el primer acoplamiento produciéndose a continuación una *autoaceleración* en los sucesivos ataques nucleófilos, lo que justifica la formación de **28** y **79** frente a los derivados

menos sustituidos. Shinkai estudió este efecto en la reacción entre calix[4]arenos y sales de diazonio.⁶² Mientras que, el compuesto **6** al estar di-O-alkilado posee un mayor valor de pK e impide la *autoaceleración*. Además en este caso los anillos adoptan una disposición paralela, interfiriendo entre sí sus nubes electrónicas. Cuando en uno de ellos existe un grupo electrón atrayente, como es el azo, se desactiva el anillo en posición enfrentada ralentizando el ataque nucleófilo sobre la sal de diazonio. En la bibliografía existe un ejemplo análogo con metaciclofanos.⁶³ Estos dos factores pueden justificar que no se obtenga el compuesto **26**.

Finalmente, se variaron las condiciones de reacción con el fin de mejorar el acoplamiento entre **1** y **20**. Se modificaron tiempo, temperatura, base y número de equivalentes, obteniéndose **28** con un 31% de rendimiento cuando se utilizó hidróxido sódico y un gran exceso de sal de diazonio; sin embargo en estas condiciones los resultados sólo son reproducibles cuando se emplean cantidades inferiores a 5 mg del núcleo **1**. La utilización de acetato sódico como base permitió el escalado parcial del proceso y el uso de menos equivalentes de amina, dando lugar a **28** con un 26% de rendimiento en el mejor de los casos (Esquema 2.35. Tabla 2.5).

Tabla 2.5: Acoplamiento entre los núcleos **1** y **6** y la sal de diazonio de **20**.

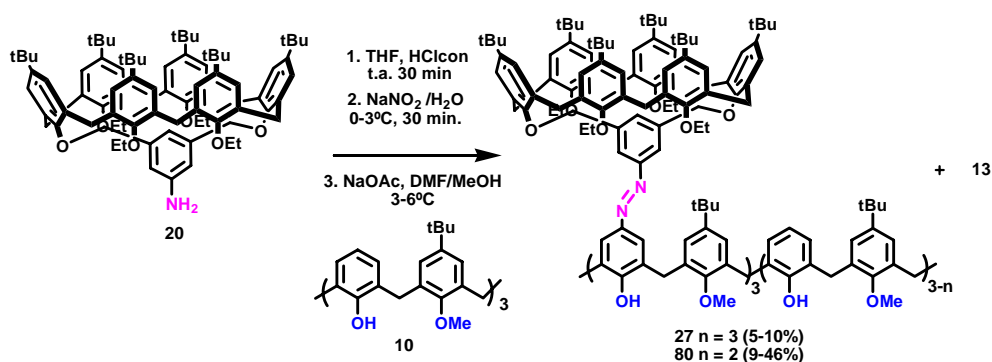
	Núcleo	Amina 20	Base	Condiciones	Productos
1	6	2.2 equiv	NaOAc	1 h 0-5°C	13; Maldi: 26 + monoazo
2	6	2.2 equiv	NaOAc	12 h 0°C y 8 h 5°C	13
3	1	4.2equiv	NaOAc	24h 2-6°C	13 + 28 + 79 + diazo
4	1	4.5 equiv	NaOAc	2 h 5°C y 24 h t.a.	28 (3%), 79 (20%)
5	1	5.3 equiv	NaOAc	2 h 3°C y 1 h t.a.	28 (9%), 79 (45%)
6	1	5.3 equiv	NaOH	6 h 2-5°C y 1 h t.a.	28 (12%), 79 (9%)
7	1	8.2 equiv	NaOH	2 h 3°C y 16 h 8-10°C	28 (31%) ^a
8	1	8.0 equiv	NaOAc	24 h 3-13°C	28 (20%)
9	1	5.3 equiv	NaOAc	8 h 5°C y 12 h t.a	28 (12%)
10	1	6.0 equiv	NaOAc	2 h 2-5°C y 12 h 5-15°C	28 (17-26%) ^{a,b}
11	1	6.0 equiv	NaOAc	8 h 2-5°C y 12 h t.a	28 (23%) ^{a,b}

^{a)} Condiciones de reacción no escalables. ^{b)} Rendimiento obtenido adicionando la sal de diazonio en porciones de 2 equiv y empleando en la purificación Bio-Beads.

⁶² Shinkai, S.; Araki, K.; Shibata, J.; Tsugawa, D.; Manabe, O. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1* **1990**, 3333.

⁶³ Tsuge, A.; Moriguchi, T.; Mataka, S.; Tashiro, M. *Chem. Lett.* **1992**, 579.

Utilizando la metodología anterior, se realizó a continuación el acoplamiento entre el calix[6]areno **10** (como núcleo) y la amina **20** dando lugar a una mezcla compleja de reacción de la que se aislaron los di- y triazo derivados **80** y **27** con rendimientos del 5 y del 9% respectivamente. Los mejores resultados se obtuvieron cuando se utilizó hidróxido sódico como base, aislándose **80** y **27** con un 46% y un 10% respectivamente (Esquema 2.36. Tabla 2.6). En este caso, y a pesar de que sólo había que introducir tres dendrones sobre un núcleo más grande, los rendimientos fueron más bajos que los obtenidos para **28**. Es posible que, aunque los calix[6]arenos 1,3,5-tri-*O*-metilados sean relativamente rígidos los anillos aromáticos no alquilados giren a través de la cavidad dificultando el ataque nucleófilo a la sal de diazonio a medida que se van introduciendo más grupos; o bien, debido a la falta de *autoaceleración* como consecuencia de la *O*-alquilación,⁶² esto explicaría que los mejores resultados se obtengan con una base fuerte como es el hidróxido sódico, sin embargo, como ya se ha comentado el empleo de este tipo de bases puede dar lugar a subproductos que complican la reproducibilidad de la reacción.



Esquema 2.36: Síntesis de los azocalixarenos G1 27.

Tabla 2.6: Acoplamiento entre el núcleo 10 y la amina 20.

	Amina 20	Base	Condiciones	Productos
1	3.2 equiv	NaOAc	3 h 2 °C	27 (5%), 80 (9%)
2	3.2 equiv	NaOH	12 h 0-10 °C	---
3	4.5 equiv (en porciones)	NaOAc	18 h 2-4 °C	27 (5%), 80 (5%)
4	4.5 equiv (en porciones)	NaOAc	18 h 2-10 °C y 24 h t.a.	27 (8%), 80 (18%)
5	6.4 equiv (en porciones)	NaOAc	18 h 3-15 °C	---
6	4.5 equiv	NaOH ^a	18 h 3-15 °C	27 (10%), 80 (46%)
7	4.5 equiv	NaOH ^a	7 h 2-10 °C y 16 h t.a.	27 (9%)

^{a)} No escalable.

Debido al tamaño y peso molecular (~5000 uma) de los productos sintetizados las purificaciones fueron complejas, y era evidente que los rendimientos se iban a ver afectados en función del método utilizado. Se probaron distintas técnicas (GPC, HPLC) sobre los crudos de reacción, sin embargo, no se encontraron las condiciones de separación óptimas ni siquiera a nivel analítico. Hubo que recurrir, por tanto, a métodos tradicionales que implican varios procesos y por consiguiente una pérdida de rendimiento final. En primer lugar se realizó una precipitación del crudo en MeOH/H₂O para eliminar los productos de partida. A continuación se llevaron a cabo cromatografías de exclusión por tamaño (Bio-Beads SX-1) utilizando tolueno como disolvente, para separar las moléculas de mayor tamaño de los productos de acoplamiento parcial. En muchos casos era necesario repetir este procedimiento hasta cuatro veces. Y por último, una cromatografía de capa fina preparativa sobre gel de sílice para aislar el compuesto puro.

Si se comparan los resultados obtenidos para los diferentes tipos de acoplamiento dendrón-núcleo ensayados (amida, imina y azo), se puede concluir que los grupos etilo ejercen un impedimento estérico mayor de lo esperado sobre la amina en la posición 5 del espaciador. La reacción sólo se produce cuando se enfrenta a grupos funcionales muy reactivos (aldehído), o cuando se transforma en un electrófilo lineal donde el átomo reactivo está más alejado del anillo aromático.

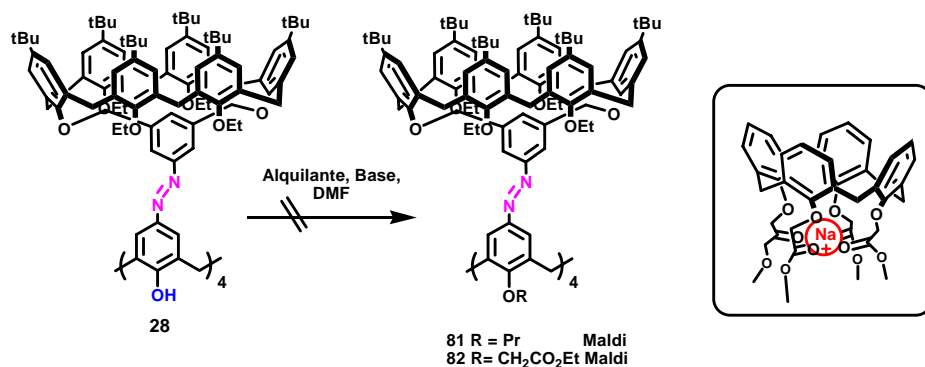
Síntesis de los azodendríemros 81-85.

La O-alquilación de los dendrímeros **27** y **28** tiene una doble finalidad; por un lado fijar la conformación *cono*, elegida en el diseño de los dendrímeros; y por otro, llevar a cabo su fotoisomerización, ya que como se verá en próximos apartados esta transformación no tiene lugar cuando los grupos fenólicos están libres.

Como ya se ha comentado, para preparar calix[4]arenos O-alquilados en una conformación fijada es preciso que el resto alquilo sea superior al etilo, y por otro lado, el confórmero obtenido va a depender de la base y disolvente utilizados

en dicha reacción.⁶⁴ Cuando se realizó esta transformación en las condiciones experimentales descritas (NaH, DMF), se obtuvo una mezcla cuyo análisis por MALDI-TOF indica que mayoritariamente se ha formado un compuesto cuya masa coincidía con la del producto deseado (Esquema 2.37. Anexo I), sin embargo, su espectro de ¹H-RMN, es muy complejo, lo que sugiere es que se trata de una mezcla de conforméres que fue imposible separar. Se forzaron las condiciones de reacción (exceso de reactivos, mayor temperatura, microondas), obteniéndose los mismos resultados.

Se encuentra descrito en la bibliografía la utilización de la complejación entre catión sodio y calix[4]arenos tetra-*O*-alquilados con α -haloésteres para conseguir a estos macrociclos en conformación *cono*.⁶⁵ Por lo que se decidió cambiar el agente alquilante, obteniéndose de nuevo una mezcla de conforméres cuyo ión molecular coincidía con el compuesto **82** (Esquema 2.37. Anexo I).



Esquema 2.37: Tetra-*O*-alquilación de **28**.

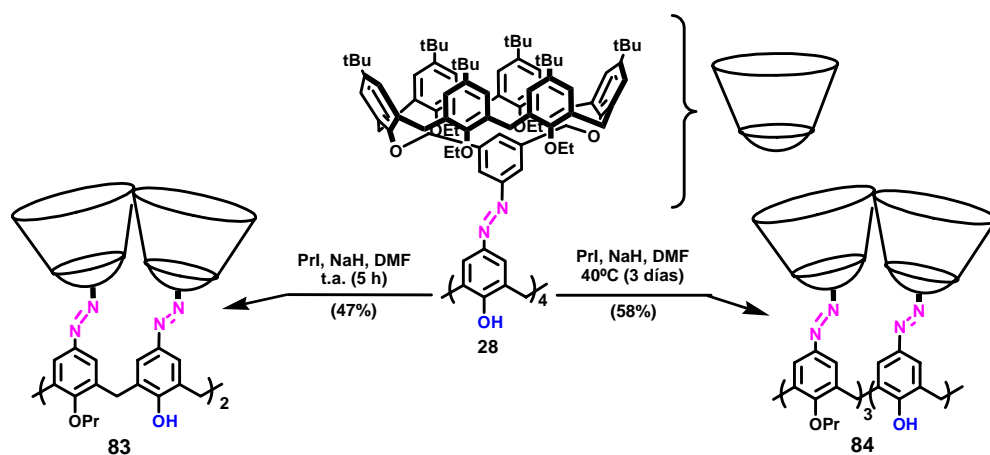
Ante estos hechos se propuso preparar los derivados di-*O*- y tri-*O*-propilados, que aunque no presentan una conformación completamente fija al menos la inversión del macrociclo está más limitada.

La *O*-alquilación selectiva de calixarenos se encuentra perfectamente establecida como se apuntó en la síntesis de los núcleos.¹³ Sin embargo, cuando **28**

⁶⁴ a) Araki, K.; Iwamoto, K.; Shinkai, S.; Matsuda, T. *Chem. Lett.* **1989**, 1747. b) Iwamoto, K.; Araki, K.; Shinkai, S. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 4955.

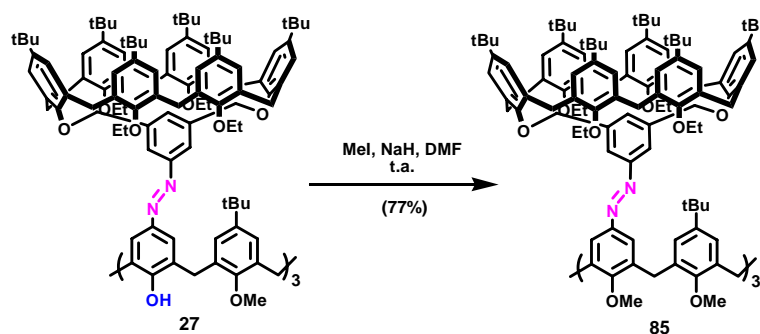
⁶⁵ Iwamoto, K.; Shinkai, S. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 7066.

se sometió a las condiciones habituales no se obtuvieron los compuestos esperados. Los azocalixarenos **83** y **84** se prepararon por *O*-alquilación de **28** en DMF utilizando hidruro sódico y yoduro de propilo. En estas reacciones el tiempo y la temperatura son los factores que determinan la obtención mayoritaria de uno u otro compuesto (Esquema 2.38).



Esquema 2.38: Síntesis de los dendrímeros G1 **83** y **84**.

El dendrímero **27**, es flexible como consecuencia de la presencia de los tres anillos aromáticos previamente *O*-metilados. Y dado que su *O*-alquilación tiene como objetivo poder isomerizar los grupos azo, se decidió introducir grupos metilo en el resto de las posiciones fenólicas. La reacción se llevó a cabo por reacción de **27** con yoduro de metilo en presencia de hidruro sódico, dando lugar a **85** con un 77% de rendimiento (Esquema 2.39).



Esquema 2.39: Síntesis del dendrímero G1 **85**.

Síntesis de los compuestos modelo 86-90

Los dendrímeros sintetizados poseen varios grupos azo fotomodulables, dando lugar a un gran número de isómeros. Con el fin de comprender mejor sus propiedades fotocromáticas, era necesario estudiar individualmente a este grupo funcional en estos derivados. Por esta razón, se propusieron los compuestos **86-88** como modelos, que al disponer de un sólo azo permitirán determinar la influencia del dendrón del calix[6]areno sobre la fotoisomerización, al comparar el comportamiento entre **87** y **88**. Por último, los compuestos **89** y **90** se propusieron como modelos de cavidad expandida del núcleo, con el fin de analizar las propiedades de complejación al cotejarlas con las de los azodendrímeros sintetizados (Figura 2.35).

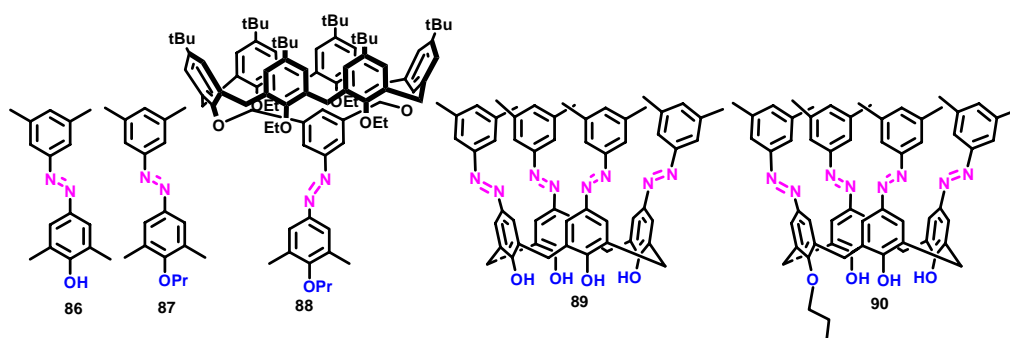
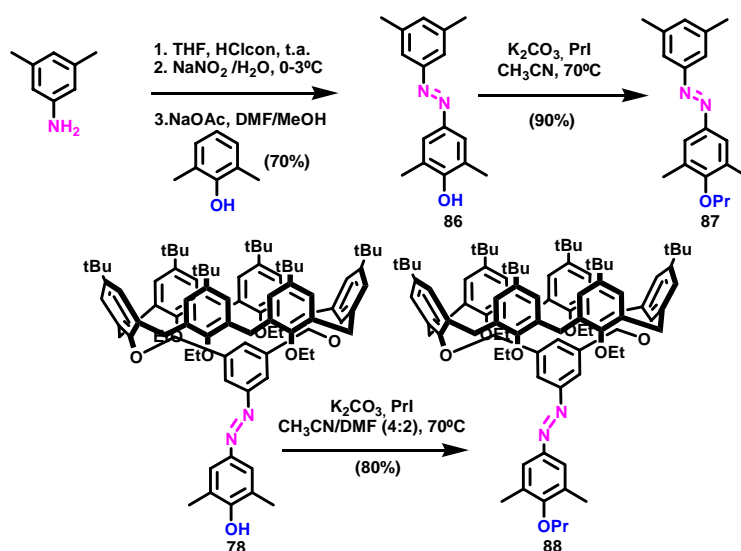


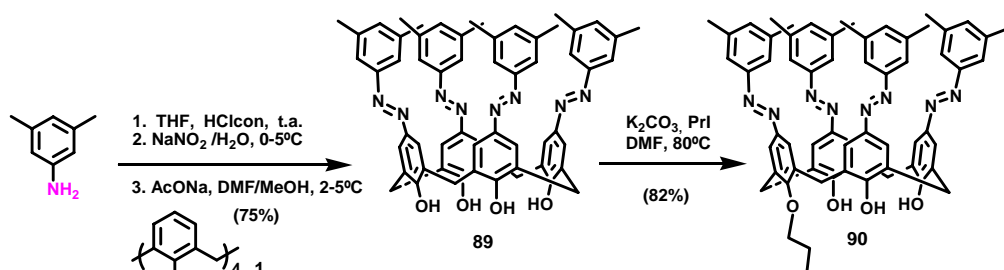
Figura 2.35: Compuestos modelo 86-90.

El compuesto **87** se obtuvo en dos etapas, con un 61% de rendimiento global, por acoplamientos azoico entre la 3,5-dimetilanilina y el 2,6-dimetilfenol seguido de *O*-propilación. Esta misma reacción se llevó a cabo sobre **78** dando lugar a **88** con un 80% de rendimiento (Esquema 2.40).



Esquema 2.40: Síntesis de los modelos 86-88.

El acoplamiento entre la 3,5-dimetilanilina y el sustrato **1**, dio lugar a **89** con un 75% de rendimiento. Este compuesto fue mono-*O*-alquilado con yoduro de propilo en presencia de K_2CO_3 obteniéndose **90** con un 82% de rendimiento (Esquema 2.41).



Esquema 2.41: Síntesis de los modelos 89 y 90.

Estudio de las propiedades de los azoderivados

Como se ha comentado previamente, la existencia de huecos permanentes y cerrados en el interior de los azodendrimeros sintetizados va a depender de dos factores: a) de que los núcleos orienten todos los dendrones hacia el mismo lado del plano (conformación *cono*), y b) de que los enlaces $N=N$ presenten configuración *trans* (Figura 2.36).

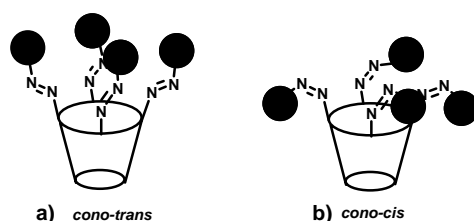
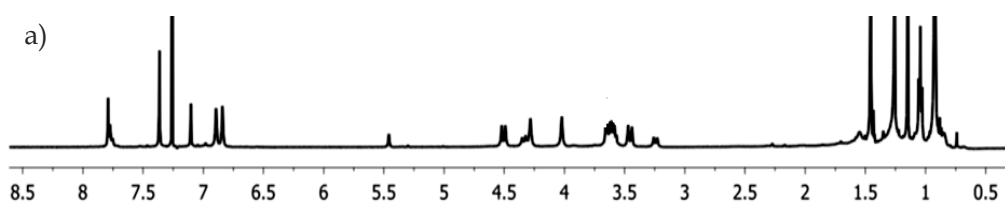


Figura 2.36: Disposición de los dendrones en función de la configuración del N=N.

Análisis conformacional del núcleo de los azocalixarenos

El estudio realizado se va a desarrollar atendiendo al tipo de núcleo utilizado aunque previamente se van a aportar algunas consideraciones generales. El análisis se realizó por RMN (^1H y ^{13}C) observando las señales de los grupos metilénicos (ArCH_2Ar) que forman parte del núcleo (calix[6]areno: **27** y **85**; calix[4]areno: **28**, **83** y **84**). En ^1H -RMN debido a que en todos los compuestos la proporción de dendrones respecto al núcleo es mucho mayor, la intensidad de la mayoría de las señales que pueden dar información acerca de la simetría y la conformación de éste es baja. Además sus desplazamientos químicos son muy similares a las de los dendrones, solapándose en casi todos los casos. No obstante, la alta simetría que presentan los dendrímeros **27**, **85** y **28** determina que sus espectros se simplifiquen, asignándose la totalidad de las señales. Sin embargo, no ocurre lo mismo con los derivados *O*-propilados **83** y **84**, donde la pérdida de simetría origina que el número de señales aumente considerablemente complicando la asignación (Figura 2.37). A pesar de estos inconvenientes, se han podido extraer algunos datos a partir del análisis conjunto de los desplazamientos de estas señales, tanto de los espectros de ^{13}C -RMN como de los bidimensionales HMQC y COSY (Tabla 2.7. Anexo I).



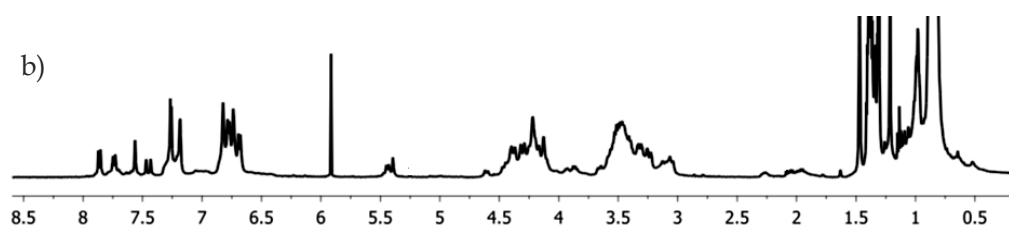


Figura 2.37: Espectros de ^1H -RMN(500 MHz) de: a) 27 (CDCl_3 , 298 K), b) 84 ($\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$, 321 K).

En el espectro de ^{13}C -RMN (t.a., CDCl_3) de **28** las señales que pertenecen a los carbonos metilénicos del calix[4]areno (ArCH_2Ar) se encuentran a 31.9 ppm, lo que indica que presenta una conformación *cono* abierta. Se realizó un experimento de ^1H -RMN a temperatura variable (183-403 K), encontrándose por debajo de 278 K un sistema AX para estos metilenos y un valor de 32,4 ppm (263 K) para el desplazamiento de este carbono en ^{13}C -RMN. Estos datos confirman que por debajo de 278 K la conformación *cono* se mantiene fija, volviéndose flexible cuando aumenta la temperatura (inversión *cono-cono*) como consecuencia de la pérdida de la red de enlaces de hidrógeno (Tabla 2.7. Anexo I).

Tabla 2.7: Desplazamientos en RMN (500 MHz, CDCl_3) de las señales ArCH_2Ar de los núcleos de los azocalixarenos.

Núcleo		^1H -RMN	^{13}C -RMN	Rígidos ^a	Conformación
Calix[6]areno	27	4.02 (s)	31.1	no	Inversión cono-cono
	85	4.04 (s)	31.9	no	Inversión cono-cono
	28 ^b	T < 278 K 4.50 y 3.96 (AX)	31.9 (300 K) 32.4 (263 K)	--	Inversión cono-cono T > 278 K < T cono
Calix[4]areno	83 ^c	4.48 y 3.71 (AX)	32.3	si	cono
	84 ^c	4.57 y 3.56 (AX) 4.43 y 3.63 (AX)	30.2 y 32.5	si	cono
Modelos	89	4.43 (sa) 3.90 (sa)	31.9	no	Inversión cono-cono
	90	4.40 y 3.67 (AX) 4.30 y 3.79 (AX)	32.1 y 31.8	si	cono

a) Resultado del análisis de los experimentos realizados a temperatura variable. b) Resultado del análisis de los experimentos realizados a temperatura variable y espectros de ^{13}C -RMN realizados a 300 K en CDCl_3 y a 263 K en CD_2Cl_2 respectivamente. c) Experimentos de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN realizados en $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$ de los compuestos **83** a 340 K y **84** a 321 K.

Por el contrario, los compuestos **83** y **84**, de acuerdo con su simetría muestran en ^1H -RMN uno y dos sistemas AX respectivamente para las señales del ArCH_2Ar del calix[4]areno. Este patrón se mantiene a lo largo de todo el rango de temperaturas estudiado (403-188 K), lo que sugiere que estos núcleos se encuentran en una conformación fija. El análisis de sus espectros de HMQC permitió asignar los desplazamientos de carbono para los grupos metilénicos (**83**: 32.3 ppm, **84**: 32.0 y 32.5 ppm) confirmando una conformación *cono* rígida (Tabla 2.7. Anexo I).

Por otro lado, los azocalixarenos **27** y **85** que poseen un núcleo de calix[6]areno, presentan un singlete en ^1H -RMN para los protones ArCH_2Ar que se mantiene a lo largo del rango de temperaturas estudiado (183-403 K). Este hecho unido al valor del desplazamiento encontrado para dichos carbonos (HMQC: **27**: 31.1 y **85**: 31,9 ppm), permite concluir que ambos compuestos se encuentran en un equilibrio conformacional rápido de inversión *cono-cono* como era de esperar (Tabla 2.7. Anexo I).

Con el fin de tener una idea aproximada del volumen de la cavidades y de la congestión estérica que presentan los azodendrimeros G1 se llevó a cabo un estudio semiempírico con los compuestos **27** y **28** (Figura 2.38). En ambos casos se puede observar que el espacio interior disponible para el reconocimiento molecular es reducido, y además en **28** las ventanas que existen en disposición *trans*, son especialmente pequeñas.

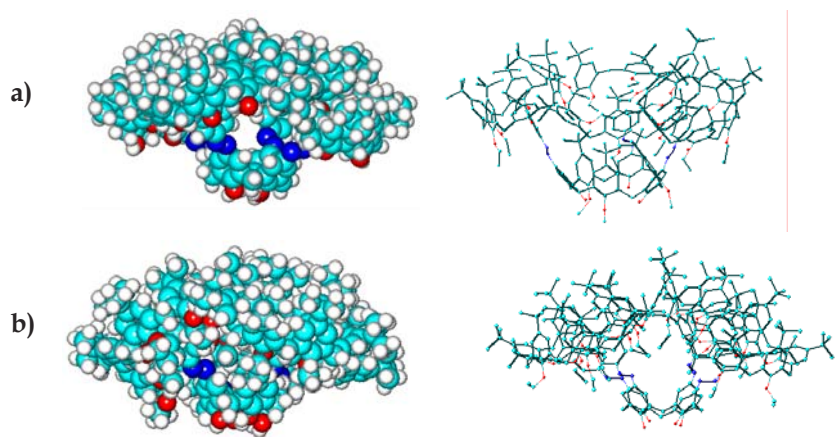


Figura 2.38: Estructuras obtenidas en HyperChem de a) **27** y b) **28**.

Análisis configuracional del grupo N=N de los azoderivados

Como ya se ha mencionado los azoderivados, pueden existir como dos isómeros geométricos. Cálculos *ab initio* realizados sobre el azobenceno han demostrado que la estructura de mínima energía calculada para el isómero *trans* corresponde a una simetría C_{2h} plana,^{66b,c} mientras que la hallada para el *cis* posee un eje de simetría C_2 y no es plana, mostrando uno de los anillos aromáticos rotado 56° respecto al plano N=N-C. Según estos datos la forma *trans* es 68 kJ mol^{-1} más estable que la *cis* al disponer los pares de electrones desapareados de los nitrógenos en direcciones opuestas, valor que está de acuerdo con el encontrado experimentalmente por Shulze ($\sim 56 \text{ kJ mol}^{-1}$).^{66a}

Durante la síntesis de este grupo funcional es posible conseguir los dos isómeros geométricos, aunque lo más habitual es que se obtenga mayoritariamente la forma de menor energía. Sin embargo, factores como la congestión estérica pueden provocar la aparición de mayores proporciones del menos estable. Afortunadamente, el análisis de los espectros de ^1H -RMN permite determinar de qué isómero geométrico se trata (Figura 2.39).⁶⁷

- En la forma *trans*, al situarse los dos anillos aromáticos en el plano debido a la conjugación del sistema, los protones en *orto* al grupo azo se muestran a desplazamientos entre 8.00 y 7.50 ppm.
- Por el contrario, cuando adopta una disposición *cis*, dichos protones se ven afectados por la nube electrónica del anillo aromático al disponerse en un plano perpendicular, provocando un desplazamiento de $\sim 1 \text{ ppm}$ a campos más altos.

⁶⁶ a) Shulze, F. W.; Detrik, H. J.; Cammenga, H. K.; Klinge, H. Z. *Physiol. Chem.* **1977**, *107*, 1. b) Biswas, N.; Umapathy, S. J. *Phys. Chem. A* **1997**, *101*, 5555. c) Tsuji, T.; Takashime, H. Takeuchi, H.; Egawa, T.; Konaka, S. J. *Phys. Chem. A* **2001**, *105*, 9347.

⁶⁷ Tait, K. M.; Parkinson, J. A.; Bates, S. P.; Ebenezer, W. J.; Jones, A. C. J. *Photochem. Photobiol. Part A: Chem.* **2003**, *154*, 179.

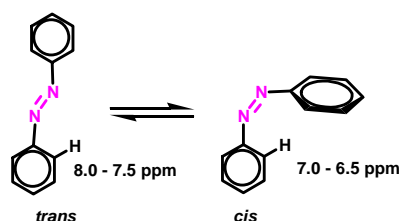


Figura 2.39: Disposición y desplazamiento en ^1H -RMN de los protones en orto al grupo azo.

Los compuestos sintetizados **27**, **28**, **78**, **83-90**, presentan, en ^1H -RMN, las señales para estos protones a desplazamientos comprendidos entre 8.00 y 7.40 ppm, lo que indica que se trata del isómero *trans* (Tabla 2.8).

Tabla 2.8: ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3 , 298 K) de las señales ArH en orto a los grupos azos.

Compuesto	78	88	86	87	89	90	28	83	84	27	85
δ (ppm)	7.60	7.60	7.78	7.80	7.84	7.84-7.40	7.90	7.87-7.60	7.85-7.41	7.79	7.80
	7.48	7.50	7.75	7.64	7.50		7.75			7.75	7.73

Los disolventes pueden afectar al equilibrio *trans-cis* produciendo diferentes proporciones de isómeros para un mismo compuesto. En benceno por ejemplo, se observó, en algunos derivados (**85**, **87**, **88**) la aparición de un conjunto de señales minoritarias que corresponden al isómero *cis* (Figura 2.40).

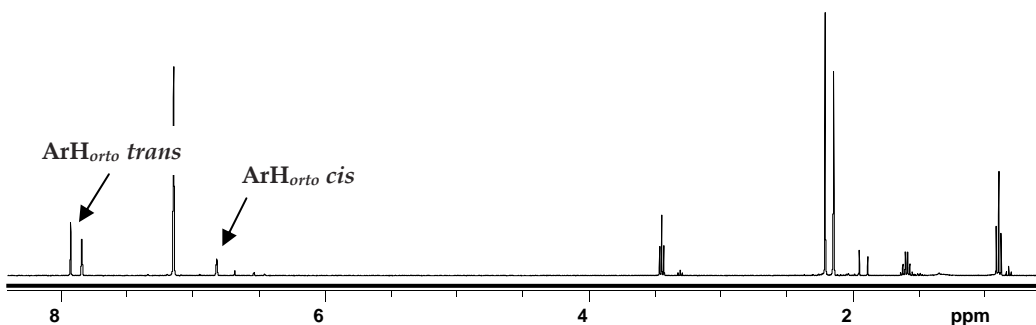


Figura 2.40: Espectro de ^1H -RMN (300 MHz, C_6D_6 , 289 K) de **87**.

Este efecto se detectó también en HPLC, por ejemplo **83** muestra dos picos, a los que corresponde la misma masa molecular, y se han asignado como la mezcla de isómeros *cis* (20%, más polar) y *trans* (80%, menos polar) (Figura 2.41. Anexo II).

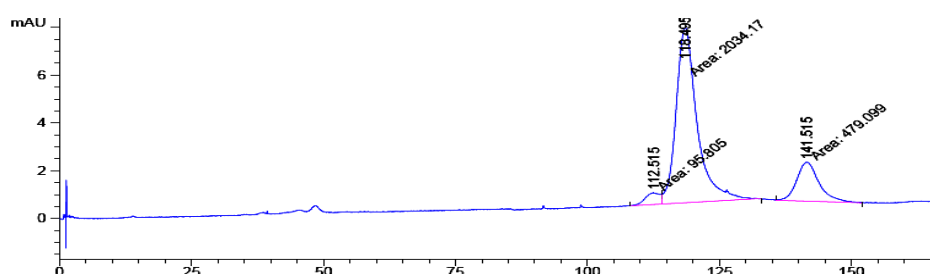


Figura 2.41: Cromatograma de HPLC de 83 fase reversa.

Con los datos obtenidos hasta el momento se puede concluir que todos los azocalixarenos sintetizados adoptan una disposición *trans* mayoritaria de los grupos que dirigen los dendrones. No obstante, sólo aquellos que poseen un calix[4]areno como núcleo (**28**, **83** y **84**), disponen de un espacio interior preestablecido, por tanto, sólo estos compuestos serán aptos para llevar a cabo los objetivos inicialmente planteados.

Estudio de la propiedades fotocromáticas de los azocompuestos

Una vez conocidas las características estructurales de estos compuestos, se procedió a realizar el estudio por RMN y por UV-Vis de sus cualidades fotocromáticas. La fotoisomerización va a provocar un cambio estructural que se va a ver reflejado en atributos tan importantes como el momento dipolar, pérdida de planaridad, etc., provocando cambios drásticos en sus propiedades espectroscópicas.

Los azobencenos en UV-Vis presentan dos bandas de absorción características en torno a 330 nm y 450 nm que corresponden a las transiciones $\pi-\pi^*$ ($S_0 \rightarrow S_2$) y $n-\pi^*$ ($S_0 \rightarrow S_1$) respectivamente. En el isómero *trans* la banda a 330 nm ($\pi-\pi^*$) es permitida e intensa ($\epsilon \geq 8000 \text{ mol}^{-1} \text{ l cm}^{-1}$), mientras que la observada a 450 nm ($n-\pi^*$), de menor energía, corresponde a una transición prohibida ($\epsilon = 270 \text{ mol}^{-1} \text{ l cm}^{-1}$). En el isómero *cis*, la banda a 330 nm ($\pi-\pi^*$) muestra un efecto hipocrómico debido a que posee un momento de transición (μ) menor que el *trans* ($\epsilon_{trans} > \epsilon_{cis}$); observando en algunos casos un desplazamiento ipsocrómico provocado por la pérdida de planaridad. Por el contrario, la banda a 450 nm ($n-\pi^*$)

muestra un efecto hipercrómico. Estas variaciones se aprecian claramente cuando se produce la fotoisomerización (Figura 2.42).⁶⁸

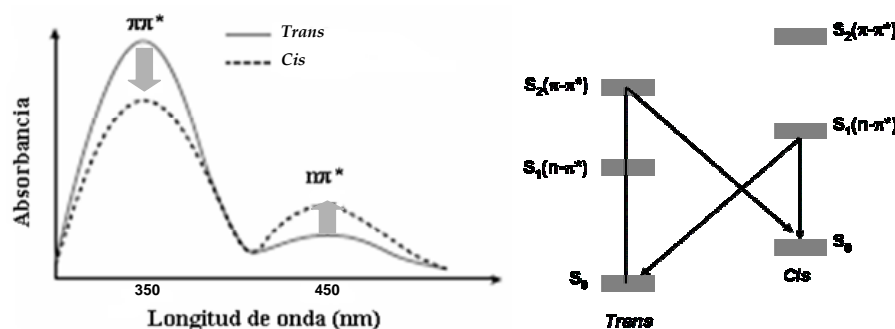


Figura 2.42: Variación de las propiedades espectroscópicas de los azobencenos cuando son fotoisomerizados.

La posición de las bandas se puede ver modificada por efecto del disolvente. Cuando son polares la correspondiente a la transición $\pi\text{-}\pi^*$ sufre un desplazamiento batocrómico, debido a la estabilización del estado excitado por interacciones dipolo-dipolo entre el compuesto y el disolvente, disminuyendo por tanto la energía de excitación. Sin embargo, la correspondiente a la transición $n\text{-}\pi^*$ experimenta un efecto ipsocrómico como consecuencia de la estabilización del orbital no enlazante n , aumentando la energía de dicha transición.

A pesar del gran número de estudios mecanísticos realizados sobre dicha transformación, no está claro cual es el proceso que sigue la isomerización, existen dos teorías.^{69,70} La primera de ellas está relacionada con los pares de electrones no enlazantes situados sobre los átomos de nitrógeno, de forma que una vez producida la radiación tiene lugar una transición electrónica $n\text{-}\pi^*$ ($S_0 \rightarrow S_1$)

⁶⁸ a) Brode, W. R.; Gould, J. H.; Wyman, G. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 4641. b) Zimmerman, G.; Chow, L.-Y.; Paik, U.-J. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, 80, 3528. c) Bortolus, P.; Monti, S. *J. Phys. Chem.* **1979**, 83, 648. d) Rabek J. F. Ed. "Photochemistry and Photophysics", vol. 2, CRC Press, Boca Raton **1990**, capítulo 4. e) King, N. R.; Whale, E. A.; Davis, F. J.; Gilbert, A.; Mitchell, G. R. *J. Mater. Chem.* **1997**, 7, 625.

⁶⁹ Asano, T.; Okada, T. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 4454.

⁷⁰ a) Asano, T.; Yano, T.; Okada, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 4900. b) Asano, T.; Okada, T. *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 4387. c) Sokalski, W. A.; Góra, R. W.; Bartkowiak, W.; Kobylinski, P.; Sworakowski, J.; Chyla, A. *J. Chem. Phys.* **2001**, 114, 5504.

mediante un mecanismo de inversión; la segunda de ellas alude a un mecanismo de rotación del enlace sencillo N-N provocando la transición $\pi-\pi^*$ ($S_0 \rightarrow S_2$) (Figura 2.42-2.43)

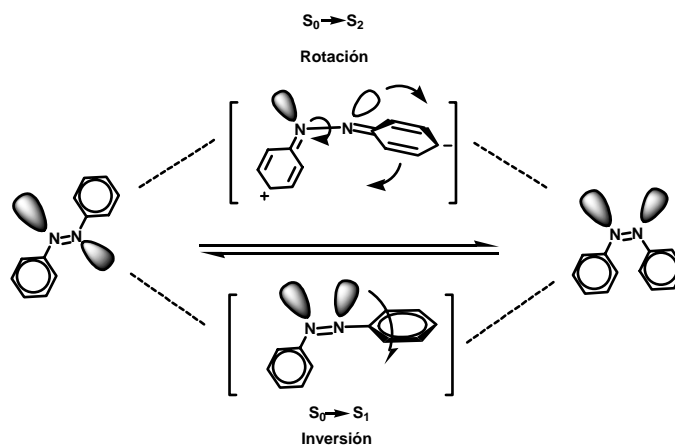


Figura 2.43: Esquema de los mecanismos de isomerización a) rotación, b) inversión.

Hay que destacar, que el rendimiento de la fotoisomerización está estrechamente relacionado con la polaridad del disolvente empleado, inhibiéndose casi por completo en disolventes muy polares como el metanol; además se ve afectado por la naturaleza de los sustituyentes presentes en el anillo aromático.^{68a,c}

Una vez que se ha inducido al sustrato al estado PSS *cis*,⁷¹ la evolución al isómero más estable *trans* puede producirse por dos caminos diferentes: el térmico que puede durar desde horas hasta días;^{68d,70} y el fotoquímico (400-450 nm) con tiempos en torno a picosegundos o segundos.⁷²

⁷¹ La sigla PSS corresponde a la abreviatura en inglés de estado fotoestacionario.

⁷² a) Norikane, Y.; Tamaoki, N. *Org. Lett.* **2004**, 6, 2595. b) Harbron, E. J.; Vicente, D. A.; Hadley, D. H.; Imm, M. R. *J. Phys. Chem. A* **2005**, 109, 10846. c) Kano, N.; Yoshino, J.; Kawashima, T. *Org. Lett.* **2005**, 7, 3909. d) Nakatsuji, S.; Fujino, M.; Hasegawa, S.; Akutso, H.; Yamada, J.; Gurman, V. S.; Vorobiev, A. K. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 2021.

Estudio de los azoderivados por espectroscopia de UV-Vis

En primer lugar se registraron los espectros de UV-Vis de los compuestos **27**, **28**, **78**, **83-90** en diclorometano, y se compararon con el del dendrón **54**, que no posee ningún azo, pero contiene un grupo atractor de electrones.⁷³ En todos ellos se pudo comprobar la presencia de las bandas características del grupo azo (300 y 500 nm), además se confirmó que no había ninguna interferencia con las bandas de absorción correspondientes a los calixarenos que forman parte del núcleo o los dendrones, al aparecer por debajo de 300 nm (Figura 2.44).

Si se analizan conjuntamente todos los espectros se pueden extraer algunas conclusiones:

- Al comparar los modelos **78** con **86**, y **87** con **88** que sólo tienen un grupo azo y cuya diferencia está en la presencia o no de un calixareno, se observa que la intensidad de absorción es similar. Al cotejar los compuestos de la misma serie (**86** con **87**; **78** con **88**, y **27** con **85**) cuya diferencia estriba en que poseen o no los fenoles libres, se aprecia que la intensidad de la absorción aumenta cuando el fenol está propilado. Estos resultados parecen indicar que el calixareno no afecta a las propiedades espectroscópicas del grupo azo.
- La intensidad de la absorción de la banda a 350 nm del modelo **90** que posee cuatro grupos azo, es algo mayor que la de **28**, y a su vez ambas son aproximadamente el cuádruple de la que corresponde a los modelos sencillos **78** y **86** (OH). Este efecto se repite para los triazocalixarenos **27** (OH) y **85** (MeO).

⁷³ El espectro UV-Vis de **89** no se pudo realizar debido a que es parcialmente soluble en diclorometano.

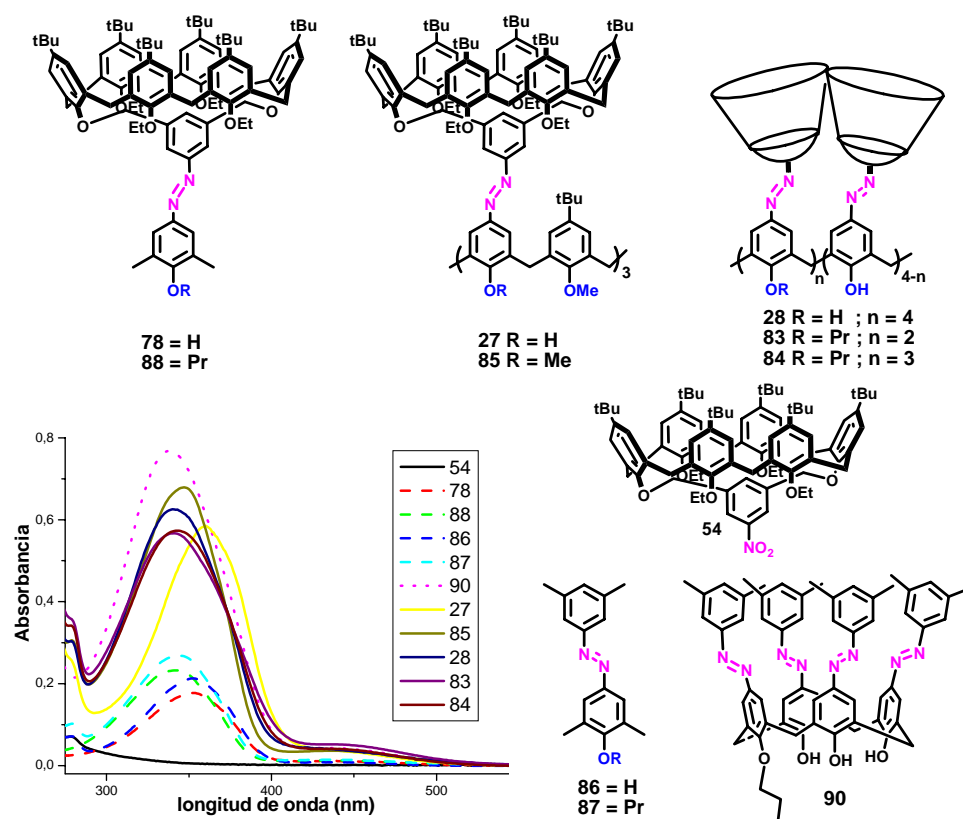


Figura 2.44: Espectros de UV-Vis de los azocompuestos sintetizados en CH₂Cl₂ a 1×10^{-5} M.

Se registró el espectro de UV-Vis de **28** en distintos disolventes con el fin de determinar cual era el adecuado para llevar a cabo la fotoisomerización, observando un desplazamiento batocrómico de la transición π - π^* de hasta 30 nm al pasar a los más polares (DMSO, MeOH, *i*PrOH) (Figura 2.45).⁷⁴ Cuando se utilizó ácido trifluoroacético, las bandas de absorción aparecieron alrededor de 500 nm, lo que sugiere la presencia de especies diferentes. Se eligieron por un lado el cloroformo, para poder comparar los estudios con los que se iban a realizar en RMN, y por otro el tolueno con el fin de evitar problemas de evaporación de las muestras en el interior del reactor fotoquímico a lo largo del tiempo.

⁷⁴ a) Brode, W. R.; Seldin, I. L.; Spoerri, P. E.; Wyman, G. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 2762. b) Nesterowicz, M.; Korewa, R. *Polish J. Chem.* **1981**, 55, 2605.

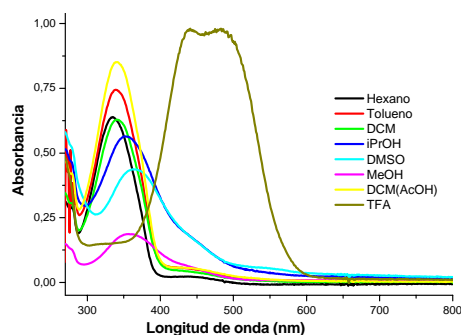


Figura 2.45: Espectro de UV-Vis de **28** ($1 \times 10^{-5}M$) en diferentes disolventes.

Estudio de fotoisomerización de los azoderivados

El estudio de isomerización se llevó a cabo, en los disolventes seleccionados previamente, en un reactor fotoquímico Rayonet dotado con 6 ó 12 lámparas (24 W cada una) a 350 nm, y provisto de un sistema de refrigeración para evitar el paso del estado PSS *cis* a *trans* por efecto térmico. La evolución de los experimentos se registró por 1H -RMN y por UV-Vis. No obstante, antes de realizar este ensayo es necesario comprobar la estabilidad de la unidad de calixareno a la radiación prolongada. Cuando una disolución de **11** en cloroformo se irradió a 350 nm durante dos horas (12 lámparas), no se observó ningún cambio en el espectro de 1H -RMN de la muestra (Figura 2.46).

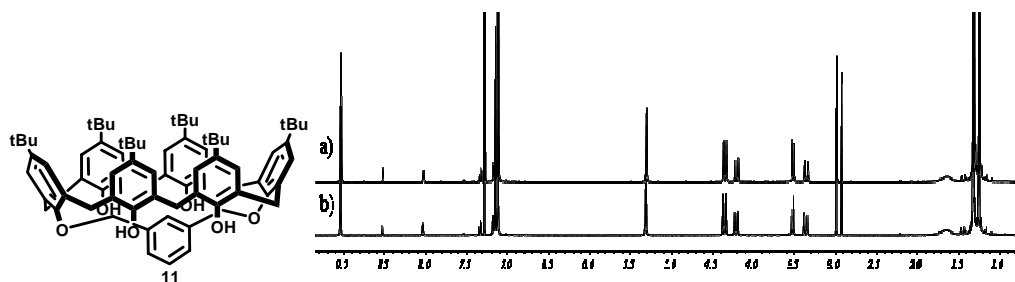


Figura 2.46: Espectros de 1H -RMN (500 MHz, $CDCl_3$) de **11**: a) sin irradiar, b) irradiado con luz a 350 nm.

A continuación, en las mismas condiciones y durante periodos de tiempo entre 2 y 6 h, se sometieron a la acción de la luz al tetraazo calix[4]areno **28** y a los modelos **86** y **78**, que presentan los fenoles libres, no encontrándose variaciones en los espectros de 1H -RMN ni en los de UV-Vis (Figura 2.47). La modificación del disolvente (benceno) tampoco produjo alteraciones en ninguno de los espectros.

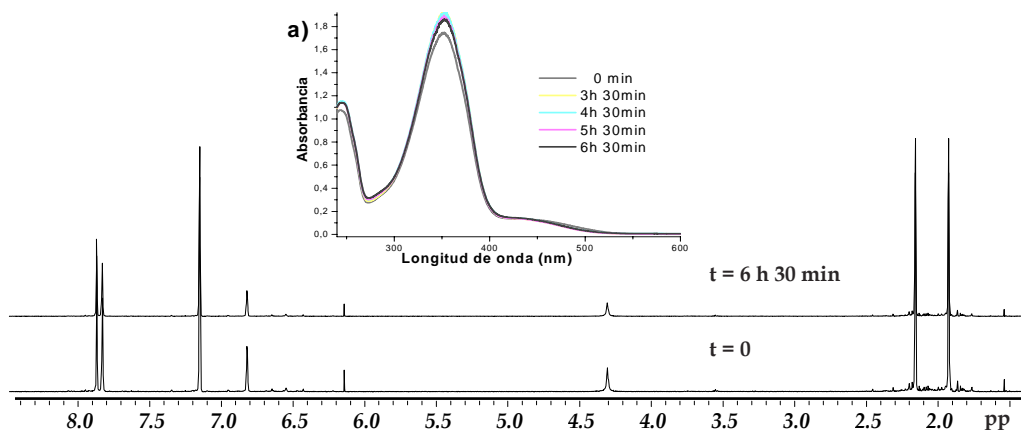


Figura 2.47: Espectro de 86 antes y después de ser irradiado con luz a 350 nm durante 6 h 30 min: a) UV-Vis, b) ^1H -RMN (500MHz, CDCl_3).

Estos resultados pueden justificarse si se tiene en cuenta que los fenoles libres, están en equilibrio tautomérico entre las formas azo-enol y ceto-hidrazo. La presencia del enlace N-N (sencillo) facilita el regreso al estado inicial *trans*, impidiendo observar la isomerización (Figura 2.48). En la bibliografía son escasos los ejemplos de azofenoles descritos en los que se ha detectado la forma *cis*.^{68a}

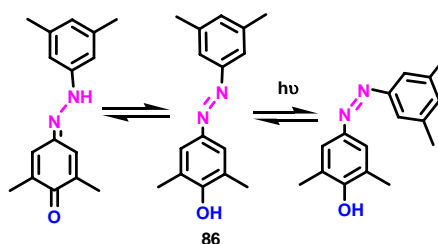


Figura 2.48: Fotoisomerización y equilibrio tautomérico de 86.

Por este motivo la transformación se llevó a cabo sobre los derivados *O*-propilados. En primer lugar había que encontrar las condiciones idóneas de fotoisomerización. Inicialmente, se registraron los espectros UV-Vis de las disoluciones correspondientes (isómero *trans* mayoritario) en los disolventes elegidos, y a continuación se irradiaron durante periodos inferiores a 5 min, observando una disminución drástica de la intensidad de la banda a 350 nm (π - π^*). Por otro lado, en ^1H -RMN se detectó una pérdida de intensidad en las señales correspondientes a los protones en *orto* a los grupos azo (*trans*) y la aparición de otras nuevas a $\delta \sim 6.8$ ppm (*cis*). Este experimento proporcionó el porcentaje

máximo de isomerización *trans*→ PSS *cis* logrado, aunque el proceso era demasiado rápido para poder determinar la cinética. Se utilizó una fuente con menor intensidad de radiación (fluorímetro), pero no se alcanzaron los porcentajes de isomerización anteriores. Por tanto, se eligió realizar los experimentos en el fotoreactor como se ha indicado previamente, manteniendo tiempos de irradiación de 15 minutos para asegurar que en todos los casos se había obtenido el máximo de isomerización. La cinética del proceso PSS *cis*→*trans* se determinó a 25°C mediante los mecanismos térmico (oscuridad) y fotoinducido (luz natural). El primero de ellos utilizando las técnicas UV-Vis y ¹H-RMN; y el segundo por espectroscopia UV-Vis.

A continuación se va a detallar el estudio de fotoisomerización realizado para los modelos **87** y **88**, que presentan un sólo grupo azo, y posteriormente el llevado a cabo con los dendrímeros **83**, **84** y **85** que poseen dos y tres grupos isomerizables.

Fotoisomerización y estudio cinético de la transformación PSS cis→trans de los compuestos 87 y 88

Cuando se irradiaron los modelos **87** y **88**, con luz a 350 nm en cloroformo y tolueno, se observó en UV-Vis un efecto hipocrómico muy acusado correspondiente a la transición $\pi-\pi^*$ así como un desplazamiento ipsocrómico (40-50 nm); mientras que la banda de la transición $n-\pi^*$ sufrió un ligero efecto hipercrómico. Estos cambios fueron algo más acusados en el caso del tolueno, debido probablemente a que la concentración de isómero PSS *cis* alcanzada era mayor.

Tabla 2.9: Variaciones encontradas en UV-Vis al pasar del isómero *trans* al *cis*.

	Dsv	$\Delta\lambda$ (nm) banda ~350 nm ($\pi-\pi^*$)	Puntos isobesticos (nm)
87	CHCl ₃	40	294 y 405
	Tolueno	47	293 y 396
88	CHCl ₃	47	294 y 404
	Tolueno	45	292 y 397

Posteriormente, se dejaron evolucionar las muestras desde el estado PSS *cis* al *trans* exponiéndolas a la luz natural a 25°C, registrando los espectros de UV-

Vis en el tiempo, transformación que tiene lugar casi completamente en 1 h en ambos disolventes. Este resultado pone de nuevo de manifiesto que el comportamiento del doble enlace N=N no se ve afectado por la presencia del calixareno en la molécula (Figura 2.49).

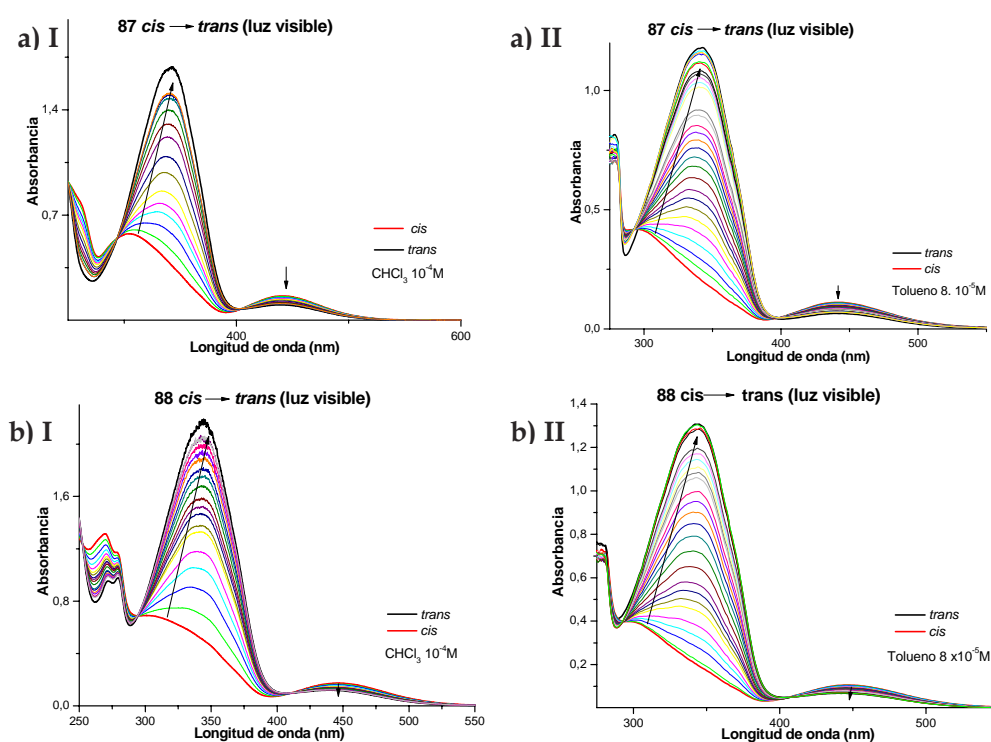


Figura 2.49: Evolución en el tiempo del UV-Vis PSS *cis*→*trans* en cloroformo (I) y tolueno (II) en presencia de luz natural de a) 87, y b) 88.

Por otro lado, cuando las muestras se dejaron evolucionar a 25°C en ausencia de luz (mecanismo térmico),⁷⁵ se requirieron tiempos mayores que en el caso anterior y dependieron del disolvente utilizado, siendo de horas para el cloroformo y de horas o días para el tolueno, no alcanzándose la proporción *trans* inicial (Anexo II).

⁷⁵ Hay que tener en cuenta que los datos recogidos de PSS *cis*→*trans* a oscuras son menos fiables debido a limitaciones experimentales a la hora de registrar los espectros de UV-Vis.

$$\ln \left[\frac{(Abs_{\max} - Abs_o)}{(Abs_{\max} - Abs_t)} \right] = k_v \cdot t$$

Ecuación 2.1 empleada para el cálculo de k_v .

Teniendo en cuenta que se trata de un proceso de primer orden, se estudió la cinética de esta transformación para ambos mecanismos y en los dos disolventes elegidos, determinando las constantes de velocidad (k_v) al aplicar la ecuación 2.1.⁷⁶ Los datos obtenidos indican que la k_v es del mismo orden en ambos disolvente y casi dos ordenes de magnitud inferiores cuando el mecanismo utilizado es el térmico (Tabla 2.10. Figura 2.50. Anexo II).

Tabla 2.10: k_v PSS *cis*→*trans* de 87 y 88 calculadas por UV-Vis.

		Dsv	λ (nm)	[M]	$k_{v(cis \rightarrow trans)}$ s ⁻¹	R ²
Luz visible	87	Tolueno ^a	343	8 × 10 ⁻⁵ M	1.29 × 10 ⁻³ ± 0.01 × 10 ⁻³	0.997
		CHCl ₃	348	1 × 10 ⁻⁴ M	1.25 × 10 ⁻³ ± 0.03 × 10 ⁻³	0.997
	88	Tolueno ^a	345	8 × 10 ⁻⁵ M	1.74 × 10 ⁻³ ± 0.03 × 10 ⁻³	0.998
		CHCl ₃	344	1 × 10 ⁻⁴ M	1.65 × 10 ⁻³ ± 0.06 × 10 ⁻³	0.992
Oscuridad	87	Tolueno ^a	343	8 × 10 ⁻⁵ M	5.6 × 10 ⁻⁵ ± 0.1 × 10 ⁻⁵	0.996
		CHCl ₃	348	1 × 10 ⁻⁴ M	-----	-----
	88	Tolueno ^a	345	8 × 10 ⁻⁵ M	4.2 × 10 ⁻⁵ ± 0.2 × 10 ⁻⁵	0.992
		CHCl ₃ ^a	344	1 × 10 ⁻⁴ M	4.97 × 10 ⁻⁵ ± 3.16 × 10 ⁻⁶	0.992

a) Fue necesario descartar los últimos datos registrados, ya que la muestra se estabiliza antes de revertir completamente al isómero *trans*.

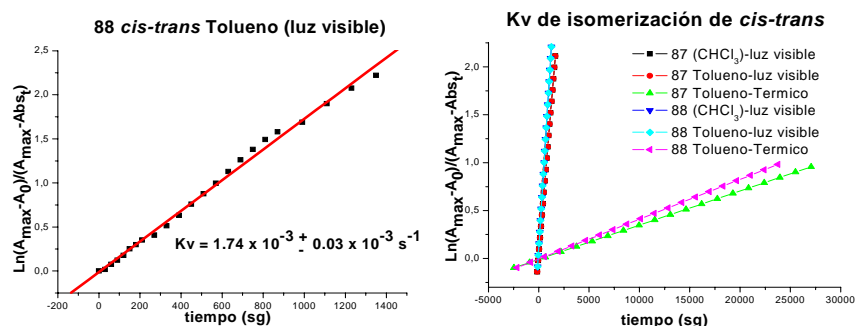


Figura 2.50: a) Cinética de la transformación PSS *cis*→*trans* de 88 con luz visible en tolueno. b) Comparación gráfica de las k_v PSS *cis*→*trans* obtenidas para 87 y 88.

⁷⁶ Simplificación de la solución exacta de la ecuación: a) Blanc, J. J. *Phys. Chem.* **1970**, 74, 4037. b) Rosengaus, J.; Willner, I. J. *Phys. Org. Chem.* **1995**, 8, 54.

Paralelamente, se registraron los espectros de ^1H -RMN de la evolución PSS *cis*→*trans* de los compuestos **87** y **88**, tanto en benceno⁷⁷ como en cloroformo.⁷⁸ Inicialmente se realizaron los espectros de las disoluciones sin irradiar, y a continuación se fotoisomerizaron en las condiciones anteriores.⁷⁹ Finalmente se dejaron evolucionar en la oscuridad registrando los espectros de ^1H -RMN (500 MHz) cada 15 minutos hasta un máximo de 14 horas.

Un ejemplo de los experimentos llevados a cabo en benceno es el que se muestra en la Figura 2.51 para el azocalixareno **88**.

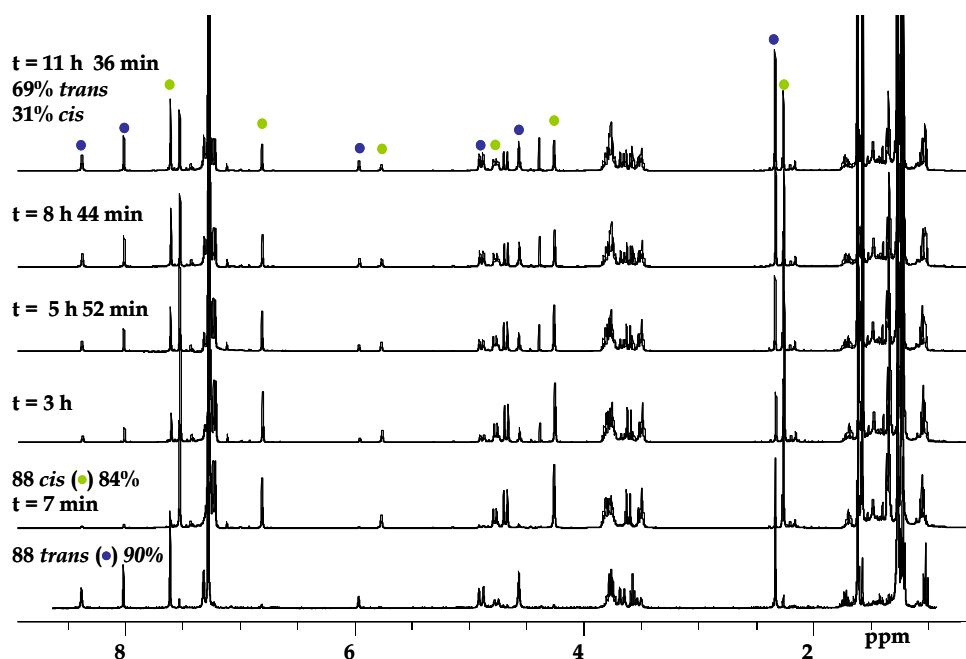


Figura 2.51: Espectros de ^1H -RMN (500 MHz, C_6D_6 , 298 K) de la evolución en el tiempo del PSS *cis*→*trans* de **88** mediante un mecanismo térmico.

El espectro de ^1H -RMN una vez producida la fotoisomerización indica que se ha conseguido un 84% de isómero *cis*. Como consecuencia de los cambios

⁷⁷ Fue necesario emplear benceno- d_6 , ya que en tolueno las señales de los azocompuestos se solapaban con las del disolvente.

⁷⁸ Para evitar la absorción de luz por parte de las distintas muestras, se emplearon tubos de cuarzo para realizar estos experimentos.

⁷⁹ En este caso no fue posible la refrigeración de las muestras debido al diseño del reactor.

estructurales sufridos por **88** se observa la desaparición del grupo de señales del isómero *trans*, y la aparición de otro nuevo que corresponde al *cis*, excepto para los grupos *terc*-butilo. Este efecto es especialmente relevante para los protones *orto* al grupo azo, que se han desplazado más de una ppm a campos más altos. Una vez que se deja evolucionar la muestra en la oscuridad no se alcanza la situación inicial, estabilizándose en una proporción 7:3 (69% *trans*; 31% *cis*) (Figura 2.51). Resultados similares se obtuvieron con **87** en C₆D₆, alcanzándose un 40% *trans* y un 60% *cis*. Cuando las disoluciones se expusieron a la luz natural (mecanismo fotoquímico) tampoco se recuperó la situación inicial estabilizándose en un 85% de *trans* para **87** y un 82% para **88** (Anexo II).

Las disoluciones iniciales preparadas en cloroformo no mostraron isómero *cis*,⁸⁰ y el porcentaje de isomerización alcanzado fue inferior al obtenido en benceno (Tabla 2.11). Al dejar evolucionar al compuesto **87** en la oscuridad se estabilizó en un 53% de la forma *trans*, mientras que en presencia de luz revirtió a la situación inicial. Sin embargo, con **88** se recuperó el 100% del isómero *trans* por los dos mecanismos estudiados (Anexo II).

Tabla 2.11: Porcentaje de isómero *cis* obtenido en disolución al irradiar con luz a 350 nm.

	Dsv	% [cis] inicial	% [PSS cis]
87	C ₆ D ₆	10	95
	CDCl ₃	0	90
88	C ₆ D ₆	10	84
	CDCl ₃	0-3	82

Estos resultados corroboran que disolventes apolares estabilizan más al isómero *cis*. Por otro lado, si se comparan los resultados obtenidos para **87** con los de **88** se observa que la presencia del calixareno produce una ligera disminución en la proporción de este isómero (Tabla 2.11)

A través de los datos obtenidos por ¹H-RMN se calcularon las *k_v* (mecanismo térmico), las cuales resultaron del mismo orden que las medidas por UV-Vis en ausencia de luz (Tabla 2.12. Anexo II).

⁸⁰ Se ha podido observar hasta un 3% de isómero *cis* en las disoluciones iniciales de **88** cuando es preciso emplear el sonicador durante la purificación.

Tabla 2.12: k_v cis→trans de **87** y **88** calculadas por ^1H -RMN (500 MHz, 298 K).

	Dsv	[M]	Señal	$k_{v(\text{cis} \rightarrow \text{trans})} \text{ s}^{-1}$	R^2
87	C ₆ D ₆	1.8×10^{-2}	ArCH ₃	$1.56 \times 10^{-5} \pm 9.18 \times 10^{-8}$	0.9994
	CDCl ₃	1.9×10^{-2}	ArCH ₃	$1.27 \times 10^{-5} \pm 4.22 \times 10^{-8}$	0.9997
88	C ₆ D ₆	1.8×10^{-2}	ArH	$2.12 \times 10^{-5} \pm 6.69 \times 10^{-8}$	0.9997
	CDCl ₃ ^a	1.8×10^{-2}	ArH	$1.20 \times 10^{-4} \pm 8.23 \times 10^{-7}$	0.9991

a) Este es el único caso en el que el equilibrio revierte completamente a *trans* a oscuras.

Fotoisomerización y estudio cinético de la transformación PSS cis→trans de los dendrímeros G1

A continuación se sometieron los azodendrímeros **83**, **84** y **85** a los mismos experimentos que los modelos **87** y **88**, para poder compararlos y entender su comportamiento frente la luz.⁸¹

La primera duda que se planteaba era si podían isomerizarse todos los grupos azo, o si el cambio estructural provocado en la molécula por la primera de ellas impediría las siguientes. Cuando el dendrímero **85**, que posee tres grupos azo sobre un núcleo de calix[6]areno, se irradió en las mismas condiciones que los modelos, la banda correspondiente a la transición π - π^* sufrió un efecto hipo- e ipsocrómico del mismo orden (48 nm) que su análogo **88**, lo que parece indicar que los tres enlaces N=N habían sido transformados. Por el contrario, los compuestos **83** y **84** que poseen dos y tres grupos azo isomerizables respectivamente sobre un núcleo de calix[4]areno, experimentaron un menor desplazamiento ipsocrómico de la banda ~ 350 nm (27 y 36 nm respectivamente); y un menor efecto hipocrómico, debido a la presencia de los grupos azo no isomerizables (Figura 2.521).

⁸¹ El estudio de fotoisomerización de **83**, **84** y **85**, no se realizó en cloroformo, ya que los datos obtenidos de k_v para los modelos, son similares en los dos disolventes empleados.

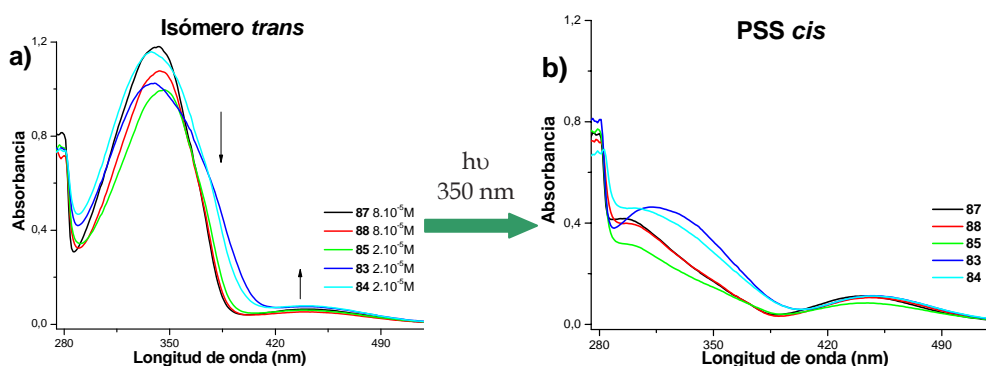


Figura 2.521: Comparación de los cambios sufridos en UV-Vis de la banda de la transición π - π^* en la transformación PSS cis \rightarrow trans en tolueno.

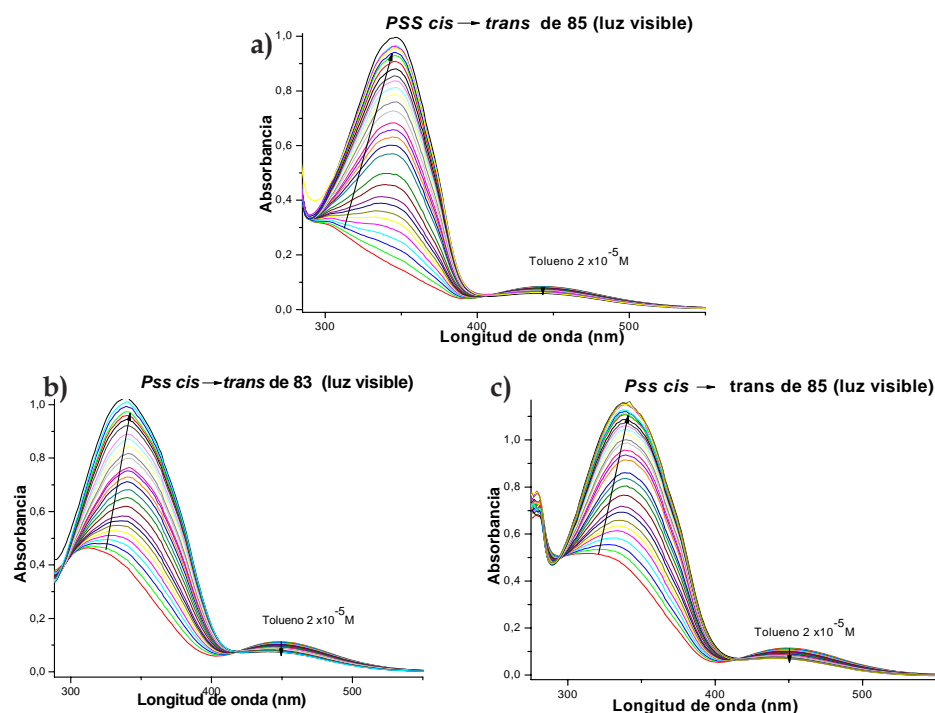


Figura 2.53: Evolución en UV-Vis con el tiempo de la transformación PSS cis \rightarrow trans en tolueno: a) 83, b) 84 y c) 85.

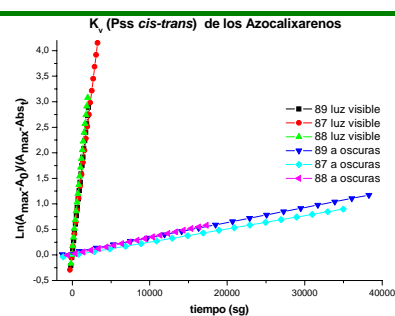
A pesar de que la isomerización de los azodendrimeros pasa por varios estados (isómeros configuracionales de 85: todo E; E, E, Z; E, Z, Z; todo Z), los efectos observados en UV-Vis son semejantes a los encontrados para los modelos que sólo poseen uno de estos grupos funcionales. Por tanto, se puede hablar de un

proceso global de primer orden para la transformación PSS *cis*→*trans*.⁸² Los tiempos de evolución son similares a los experimentados por los compuestos modelo, aproximadamente 1 hora en presencia de luz natural, y días cuando se mantienen en la oscuridad (Figura 2.53. Anexo II).

A partir de la ecuación 2.1, se calcularon, por UV-Vis, las k_v globales para los dos mecanismos estudiados, siendo del mismo orden que las encontradas para **87** y **88** (Tabla 2.13. Anexo II).

Tabla 2.13: k_v PSS *cis*→*trans* de **85**, **83** y **84** [$2 \times 10^{-5}M$] medidas en UV-Vis a 298 K en tolueno.

		λ (nm)	$k_v(\text{cis-trans}) \text{ s}^{-1}$	R
Luz Visible	83	340	$1.25 \times 10^{-3} \pm 0.02 \times 10^{-3}$	0.992
	84	338	$1.50 \times 10^{-3} \pm 0.04 \times 10^{-3}$	0.992
	85	346	$1.35 \times 10^{-3} \pm 0.02 \times 10^{-3}$	0.997
Oscuridad	83	340	$2.6 \times 10^{-5} \pm 0.1 \times 10^{-5}$	0.992
	84	338	$3.28 \times 10^{-5} \pm 0.05 \times 10^{-5}$	0.998
	85	346	$2.6 \times 10^{-5} \pm 0.1 \times 10^{-5}$	0.997



En 1H -RMN los azocalixarenos G1 presentan un gran número de señales mal resueltas en la mayoría de los casos, este hecho unido a que se produce una pérdida de simetría provocada por el proceso de isomerización, hizo que no se pudieran determinar las cinéticas mediante esta técnica. No obstante, el estudio realizado, aunque complejo, permitió extraer algunos datos (Anexo II):

- El compuesto **85**, antes de someterse a la acción de la luz, presentó en benceno un 3% de isómero *cis*. Después de la irradiación, en las condiciones habituales, este valor se elevó hasta el 92%. En 1H -RMN desaparecen casi la totalidad de las señales correspondiente a los protones ArH *orto* a los grupos azo en el isómero *trans* (Figura 2.54).
- En los compuestos **83** y **84** (isómero *trans*) estas señales desaparecen sólo parcialmente, debido a la presencia de los anillos aromáticos de tipo

⁸² a) Liao, L.-X.; Junge, D. M.; McGrath, D. V. *Macromolecules* **2002**, 35, 319. b) Liu, X.; Jiang, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 3846. c) Yager, K. G.; Barrett, C. J. *J. Photochem. Photobiol. Part A: Chem.* **2006**, 182, 250.

fenólico que no se isomerizan. Esto provocó que los espectros de ^1H -RMN fueran aún más complejos impidiendo integrar las señales que corresponden a los dos isómeros.

- En los tres compuestos se visualizó el progreso de los cambios configuracionales a lo largo del tiempo, debido a que afectan a la simetría del núcleo.
- En ninguno de los casos estudiados se recuperó la proporción inicial de isómeros *trans*, cuando la evolución fue estudiada por un mecanismo térmico.

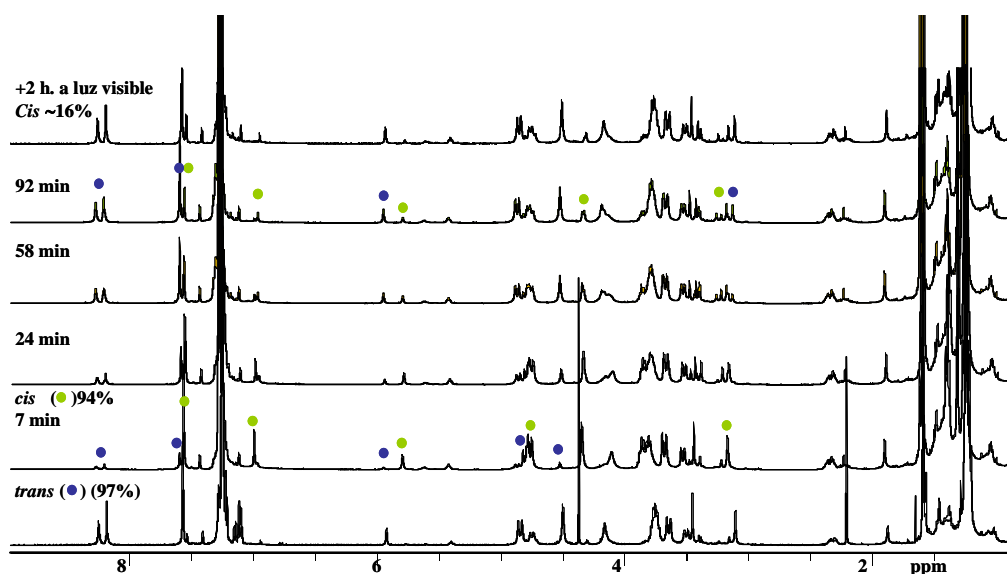


Figura 2.54: Espectros de ^1H -RMN (500MHz, C_6D_6 , 298 K) de la evolución en el tiempo del PSS *cis*→*trans* de **85** mediante un mecanismo térmico.

Finalmente, y de cara a los experimentos de complejación, se estudió el rendimiento del proceso de apertura y cierre de las cavidades de estos compuestos. Se realizó la fotoisomerización de **85** y **83**⁸³ hasta cinco veces consecutivas en cloroformo, comprobándose que en todos los casos se alcanzaba el estado inicial después de exponerlos a la luz natural.

⁸³ Estos estudios de isomerización fueron llevados a cabo con una lámpara 8 W a 365 nm, irradiando durante periodos de 30 min a 1 h.

Los estudios de fotoisomerización realizados indican que de los cinco azodendrimeros de primera generación obtenidos (**27**, **28**, **83**, **84** y **85**), la transformación *trans*→PSS *cis* sólo se observa cuando los fenoles de los núcleos, en *para* a los grupos azo, se encuentran *O*-alquilados, por tanto sólo **83**, **84** y **85**, son susceptibles a estímulos externos. Por otro lado, y teniendo en cuenta el estudio conformacional realizado anteriormente sólo **83** y **84**, que muestran su núcleo central en una conformación *cono* fija, podrán ser utilizados como receptores.

Estudio de las propiedades de complejación de los receptores **83** y **84**

El interior de los azodendrimeros posee carácter hidrófobo aunque las paredes aromáticas que aportan los dendrones permiten establecer interacciones de tipo CH- π , π - π , o catión- π . Por otro lado, los núcleos de estos compuestos están formados por calix[4]arenos dotando a estas macromoléculas de una cavidad adicional tapizada por anillos aromáticos, que puede permitir el reconocimiento de sustratos cargados al orientar la carga positiva hacia su interior (Figura 2.55).

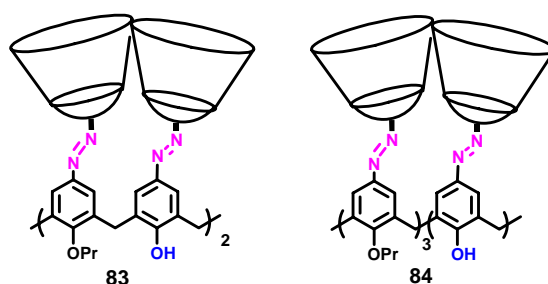


Figura 2.55: Azodendrimeros fotoregulables.

Los compuestos **83** y **84** seleccionados deben cumplir además tres requisitos para ser considerados receptores fotomodulables (Figura 2.56).

- No debe existir reconocimiento entre el sustrato y el receptor en disposición *trans*, es decir, en ausencia de estímulo externo.
- Al aplicar luz a 350-365 nm se induce al receptor a una disposición *cis* de sus grupos fotoisomerizables, lo que ha de permitir la aproximación del sustrato al núcleo.

- Al dejarlo revertir al estado inicial (*trans*), el sustrato debe ser encapsulado en el interior del dendrímero, sin difundirse hasta que se aplique de nuevo la luz sobre la muestra (Figura 2.56).

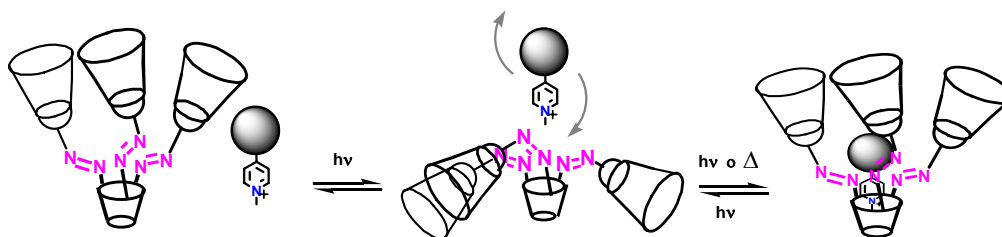


Figura 2.56: Esquema del proceso de reconocimiento fotoregulado.

El estudio de las propiedades de complejación se llevó a cabo por espectroscopia de UV-Vis, fluorescencia o ^1H -RMN, utilizando los compuestos seleccionados, y algunos modelos con el fin de determinar como afecta al diseño la flexibilidad y tamaño de la cavidad del núcleo del dendrímero, así como las ventanas que existen entre los dendrones.

Entre las características de los receptores se encuentra, como ya se ha comentado, el gran número de señales que presentan en ^1H -RMN, en particular cuando son fotoisomerizados; no son fluorescentes, y poseen bandas de absorción desde el ultravioleta hasta el visible (200-500 nm). Por tanto, los sustratos deben cumplir alguno de los requisitos siguientes: que sus señales no solapen en ^1H -RMN con los compuestos objeto de estudio, que posean bandas de absorción en UV-Vis a partir de 500 nm, o bien que sean fluorescentes con λ_{exc} superior a 500 nm para que no coincidan con la banda correspondiente a la transición $n\text{-}\pi^*$ del grupo azo.

Se escogieron derivados de tipo N-metilpiridinio, debido a que en la bibliografía se encuentra ampliamente descrita la capacidad de los calixarenos como receptores de estos cationes.¹ De esta forma el sustrato se dirige hacia el núcleo y cuando los dendrones vuelven a la forma *trans* lo encapsulan. Se seleccionaron diversos compuestos con características espectroscópicas adecuadas en función del tipo de técnica que se iba a utilizar. Por un lado, la quinaldina Red (QR) y el yoduro de 2-(4-dimetilaminoestiril)-N-metilpiridinio (DAPSMI), permiten seguir la complejación por UV-Vis o por fluorescencia. El resto de los

derivados de N-metilpiridinio se van a diferenciar entre sí en el tamaño más o menos globular con el fin de rellenar el hueco que existe en las zonas más alejadas del núcleo, estudiando por ^1H -RMN el proceso de complejación. Por último el *p*-fluorotolueno, se eligió para determinar si la presencia del catión era imprescindible, y además permite utilizar la técnica de ^{19}F -RMN evitando el solapamiento entre las señales de receptor y sustrato (Figura 2.57).

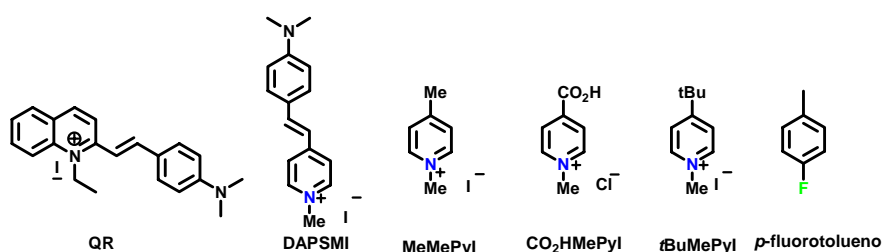


Figura 2.57: Sustratos empleados para los ensayos de complejación.

Estudios de complejación por UV-Vis y por fluorescencia

La complejación del colorante Quinaldina Red (QR) [absorción: λ_{max} (abs) = 550 nm, emisión: λ_{max} (em) = 625 nm)] puede visualizarse por UV-Vis o por fluorescencia. Aunque su tamaño parece grande para los huecos compactos que presentan los dendrímeros sintetizados, se decidió utilizarlo con el fin de tener una referencia en cuanto al volumen en disolución.

Los experimentos preliminares se realizaron con una disolución formada por QR (10^{-6} M) y el receptor **84** (10^{-7} M) en cloroformo. Se irradió con luz a 365 nm durante periodos de 15 minutos hasta completar 90, y posteriormente, la muestra se dejó evolucionar a la luz natural durante 3 horas.⁸⁴ En fluorescencia se observó la disminución continuada de la banda a 625 nm del sustrato hasta prácticamente su desaparición.⁸⁵ Este resultado indica que el proceso que se está registrando no es debido a la complejación, sino más bien a una degradación del colorante. Por tanto, se sometió a irradiación con luz una disolución de QR en diferentes disolventes, comprobándose que dicho efecto tiene lugar cuando éstos

⁸⁴ La lámpara de 365 nm de 8 W utilizada no dispone de refrigeración.

⁸⁵ Estos experimentos se repitieron en exceso de **84**, obteniéndose los mismos resultados.

son clorados o THF.⁸⁶ En la bibliografía está documentada la oxidación fotoquímica de estos sustratos en diferentes disolventes.⁸⁷

Para salvar este contratiempo, se pensó en realizar extracciones líquido/líquido utilizando tolueno, en el que la QR no es soluble. Previamente, se efectuó un ensayo con el calix[4]areno **1** como modelo de núcleo, con el fin de comprobar las propiedades de complejación de esta cavidad. El espectro de UV-Vis de la disolución orgánica muestra la banda del colorante a 555 nm, aunque con muy baja intensidad. Este resultado es alentador debido a que no es el compuesto más adecuado para llevar a cabo este experimento. Sin embargo, cuando el azocalixareno **84** se isomerizó y a continuación, en la oscuridad, se puso en contacto con la fase acuosa que contiene al sustrato no se observó ningún cambio. Este comportamiento podía ser debido bien a que el sustrato no era el adecuado por su tamaño, o a que el alto grado de isomerización de **84** provocaba la pérdida de la conformación idónea para la complejación. Se intentó también la extracción con los receptores **83** y **85**, obteniéndose los mismos resultados. Se puede concluir que la geometría de la QR no parece la más idónea para los dendrímeros diseñados.

A continuación se empleó el yoduro de 2-(4-dimetilaminoestiril)-*N*-metilpiridinio (DAPSMI), cuyas propiedades espectroscópicas [λ_{max} (abs) = 520 nm, λ_{max} (em) = 610 nm] y, sobre todo, su geometría alargada podía ser más adecuada para el espacio interior de los receptores propuestos.

Antes de llevar a cabo estos experimentos se estudió la estabilidad del sustrato a la irradiación, sometiendo a una disolución de DAPSMI en diclorometano o cloroformo a la acción de la luz (365 nm) durante 1 hora, no observando ningún cambio en su espectro de ¹H-RMN; sólo se percibió una ligera disminución de la intensidad de la absorbancia en UV-Vis cuando el disolvente fue cloroformo. Por lo tanto, los experimentos de complejación se realizaron en diclorometano.

⁸⁶ Cuando la fuente de luz aplicada fue una lámpara de 365nm de 8 W o fluorímetro, la transposición sólo tiene lugar en CHCl₃, sin embargo, en el reactor fotoquímico Rayonet se produjo en todos los disolventes clorados probados, y en THF.

⁸⁷ Güsten, H. *Liebigs Ann. Chem.* **1981**, 1896.

Para comprobar si la cavidad del calix[4]areno con grupos atractores de electrones era capaz de reconocer al catión amonio a través de la interacción catión- π que se quería potenciar se eligió al modelo **90**, que posee los cuatro grupos azo pero carece de los dendrones. Esta valoración se realizó registrando los espectros de UV-Vis y fluorescencia simultáneamente para evitar errores, manteniendo constante la concentración de DAPSMI. Se emplearon diferentes longitudes de onda de excitación (λ_{exc} 500 y 560 nm), con el fin de averiguar como afectan las interferencias por absorción de luz de excitación por parte del calixareno, encontrándose que la más adecuada era 560 nm (Figura 2.58. Anexo II).

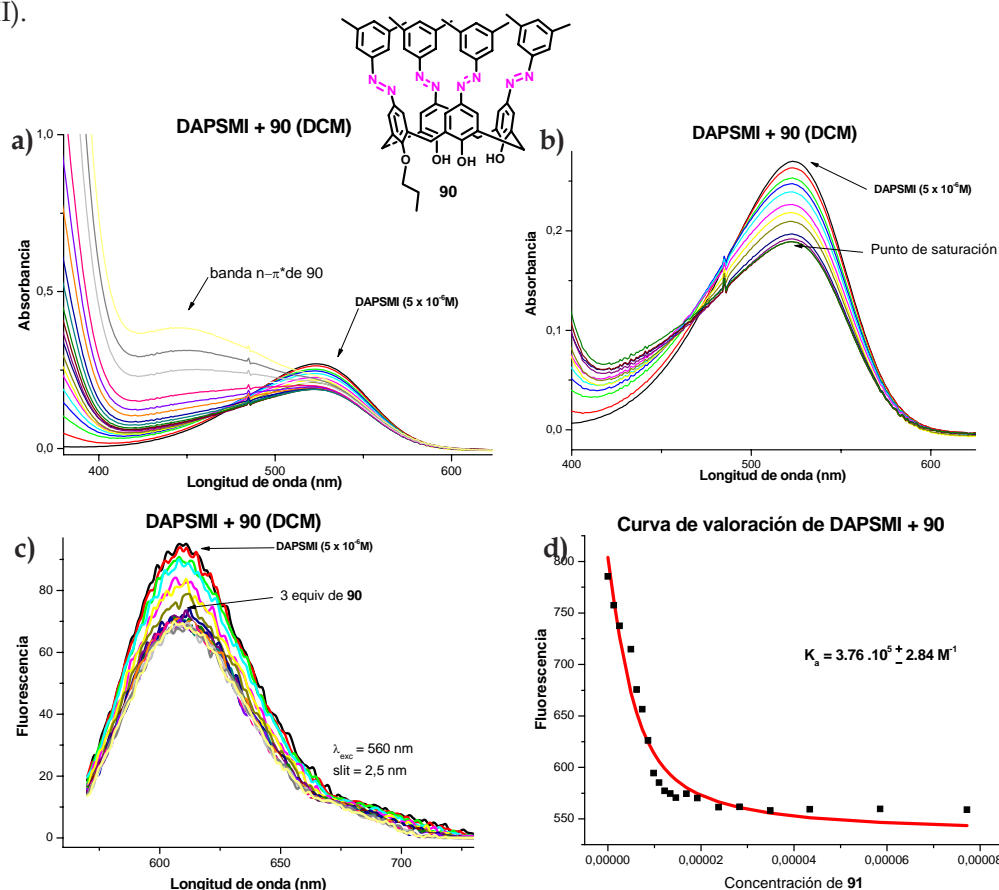
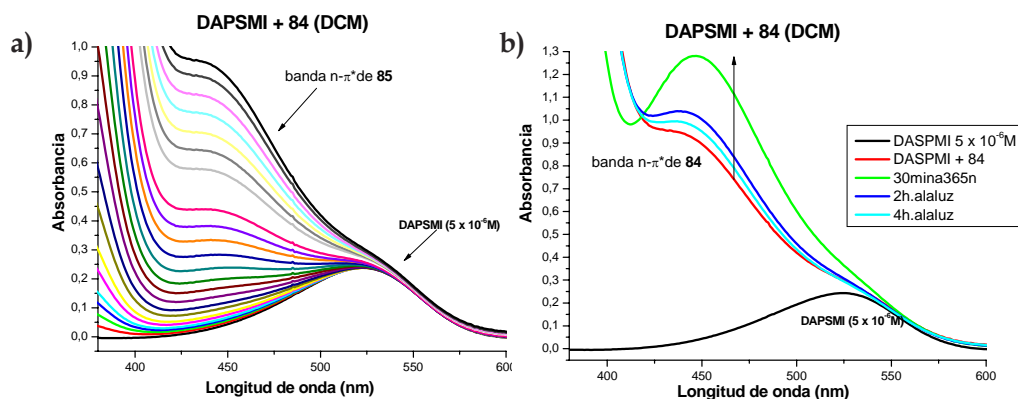


Figura 2.58: Adición de **90** (5×10^{-4} M) y DAPSMI (5×10^{-6} M) a una disolución DAPSMI (5×10^{-6} M): a) espectros de absorción de UV-Vis de, b) espectros de absorción de UV-Vis hasta 3 equiv de **90**, c) espectros de fluorescencia λ_{exc} 560 nm, d) curva de valoración en fluorescencia de **90**.

La complejación se detectó por las dos técnicas, aunque por UV-Vis no se pudo calcular de forma fiable la constante de asociación, debido a que a partir de la adición de tres equivalentes de receptor, se produce un solapamiento de la banda correspondiente a la transición $n-\pi^*$ del grupo azo con la del sustrato [λ_{max} (abs) = 520 nm]. No obstante, se observó un efecto hipso- e hiperocrómico de esta banda, lo que significa que existe complejación. La constante de asociación se determinó por fluorescencia, obteniéndose un valor de $3.76 \times 10^5 \pm 2.84 \text{ M}^{-1}$, y el experimento de Job-Plot demostró una estequiometría (1:1) para el complejo formado (Figura 2.58. Anexo II).

Una vez probada la capacidad de asociación entre el sustrato y el azocalix[4]areno **90**, se abordaron las valoraciones con DAPSMI y los receptores **83**, **84** que poseen el mismo núcleo que el modelo, no detectándose, como cabía esperar, ninguna variación ni por UV-Vis, pero si una ligera disminución de la intensidad de fluorescencia al adicionar el receptor. A continuación las muestras se irradiaron con luz (365 nm) durante 30 min, observando en UV-Vis los cambios esperados para los azocalixarenos (*cis*), y en fluorescencia una disminución mayor de la intensidad de la banda del DAPSMI. Posteriormente, cuando las muestras se dejaron evolucionar en el tiempo en presencia de luz natural, ambos espectros revirtieron a la situación inicial casi en su totalidad. Los fenómenos observados, podían ser debidos a la complejación, aunque también podían tener su origen en el solapamiento de bandas en absorción, y a la variación de la intensidad de la correspondiente a la transición $n-\pi^*$ por la isomerización del grupo azo (400-500 nm) (Figura 2.59. Anexo II).



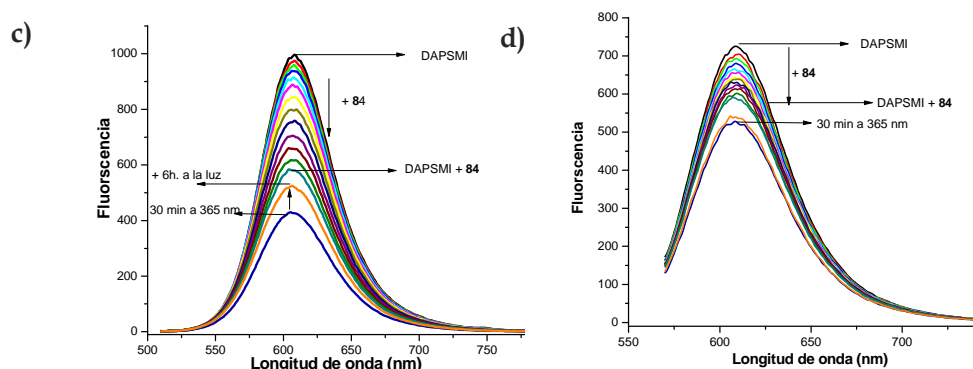


Figura 2.59: Adición de **84** ($5 \times 10^{-4}M$) y DAPSMI ($5 \times 10^{-6}M$) a una disolución DAPSMI ($5 \times 10^{-6}M$), a) espectros de absorción de UV-Vis, b) fotoisomerización en UV-Vis. Espectros de fluorescencia: c) $\lambda_{exc} = 500\text{ nm}$, d) $\lambda_{exc} = 560\text{ nm}$.

Por otro lado, se utilizó el dendrímero flexible **85** que posee un núcleo mayor que los anteriores (calix[6]areno) y podía complejar al sustrato sin necesidad de estímulo externo. No se observó variación alguna en absorción, lo que significa que no existe complejación; en cambio en fluorescencia se registró una disminución apreciable de la intensidad de la banda del colorante a 609 nm cuando se adicionó el calixareno. Esta disminución sólo se puede explicar si se tiene en cuenta que en este caso existe un mayor solapamiento entre las bandas de absorción del compuesto **85** y el colorante. Es decir, el azocalixareno absorbe una cantidad de luz de excitación apreciable a 560 nm (Anexo II).

Con el fin de corroborar esta hipótesis se llevó a cabo el estudio con el azocalixareno **28** (no isomerizable) y con el modelo **90**. Con el primero de ellos se pretende descartar que los cambios mostrados por los dendrímeros **83**, **84** y **85** en los espectros de fluorescencia sean debidos a la complejación. Y con **90**, donde ya se había demostrado este fenómeno, se estudiaron las diferencias de los efectos producidos por la fotoisomerización y la complejación.

Cuando se adicionó un exceso de **28** sobre el sustrato no se observó ningún cambio en los espectros de UV-Vis como era de esperar (Anexo II); en fluorescencia se registró de nuevo una disminución de la intensidad de la banda a 609 nm a medida que se agregaba calixareno. En este caso, es evidente que este efecto no es debido a la formación del complejo, sino a la luz de excitación absorbida por el macrociclo (transición $n-\pi^*$). Esta teoría fue avalada por el hecho

de que el mismo experimento registrado a una longitud de onda de excitación mayor ($\lambda_{exc} = 560$ nm), produce una disminución menor debido a que la banda a ~ 450 nm del azocalixareno presenta un menor coeficiente de extinción molar (Figura 2.60).

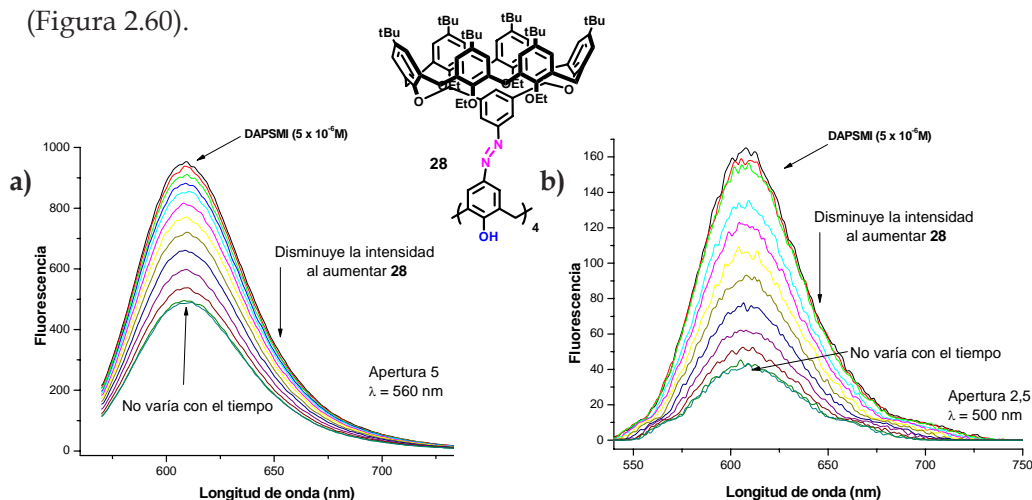


Figura 2.60: Adición de 28 ($5 \times 10^{-4} M$) y DAPSMI ($5 \times 10^{-6} M$) a una disolución DAPSMI ($5 \times 10^{-6} M$), a) espectros de fluorescencia $\lambda_{exc} = 500$ nm, b) espectros de fluorescencia $\lambda_{exc} = 560$ nm.

Finalmente, se llevó a cabo el experimento con el modelo 90 y tres equivalentes de sustrato, registrando en primer lugar los espectros del complejo formado, a continuación se sometió a la acción de la luz (365 nm, 8 W), y por último se dejó evolucionar en presencia de luz natural. En los espectros de absorción se produjeron los cambios esperados para la isomerización del azocalixareno y variaciones despreciables en la banda del sustrato; los pequeños cambios en fluorescencia dependen de la longitud de onda de excitación empleada:

- Cuando se utilizó $\lambda_{exc} = 500$ nm, se registró un ligero aumento de la intensidad de fluorescencia de la banda del sustrato, lo que se corresponde con un menor coeficiente de extinción molar del calixareno a dicha longitud de onda tal y como se puede ver en la Figura 2.61.
- Cuando se usó $\lambda_{exc} = 560$ nm, se obtuvo una ligera disminución de la intensidad de la banda de fluorescencia, debido en este caso al efecto hipercrómico de la transición $n-\pi^*$ del grupo azo al ser sometida a fotoisomerización (Figura 2.61).

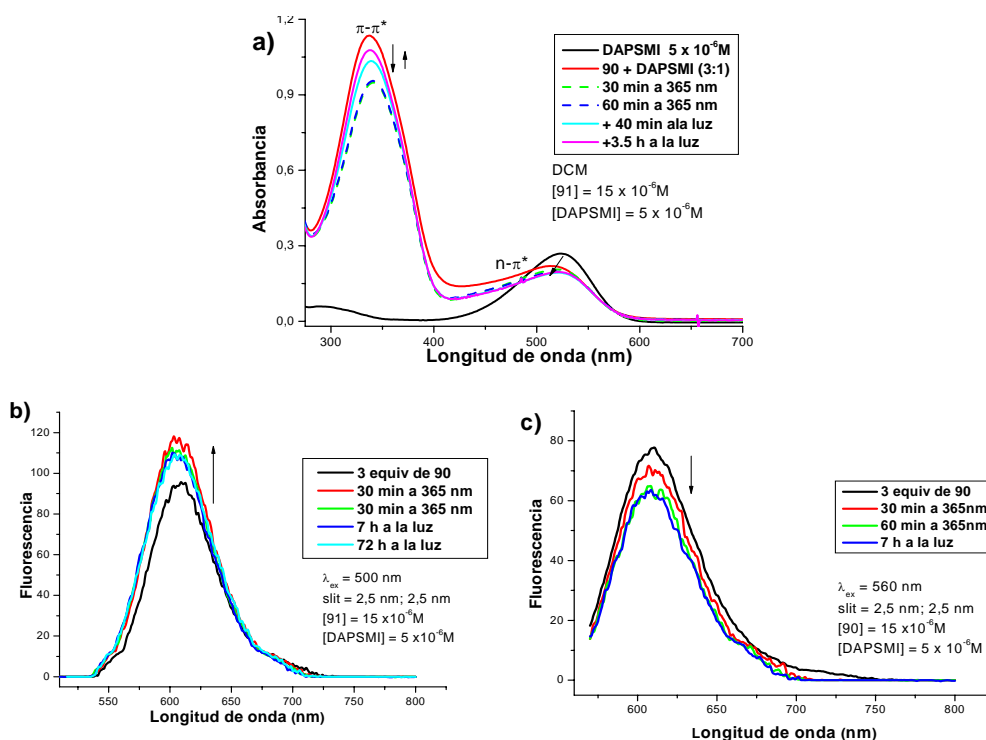


Figura 2.61: Irradiación de una disolución de 90 ($15 \times 10^{-6} \text{M}$) y DAPSMI ($5 \times 10^{-6} \text{M}$) registrada por: a) UV-Vis, b) fluorescencia $\lambda_{\text{exc}} 500 \text{ nm}$, c) fluorescencia $\lambda_{\text{exc}} 560 \text{ nm}$.

A la vista de los resultados obtenidos se puede concluir que aunque el modelo de cavidad expandida **90** presenta una alta afinidad por sustratos piridínicos, los dendrímeros **83**, **84** y **85** no mostraron evidencias de complejación. Por otro lado, los cambios sufridos en los espectros de fluorescencia por **83** y **84** cuando fueron fotoisomerizados en presencia de DAPSMI se deben al solapamiento que existe entre las bandas de sustrato y los receptores. No obstante, hay que destacar que el empleo exclusivo de estas técnicas espectroscópicas no permite descifrar a que es debida la falta de afinidad de los dendrímeros G1.

Estudios de complejación por ^1H -RMN

En primer lugar, y con el fin de determinar si el grupo metilo del piridinio está en el interior de la cavidad del calix[4]areno del núcleo, se realizó el espectro de ^1H -RMN del complejo formado entre el modelo **90** y DAPSMI, observando un claro desplazamiento de las señales correspondientes a dicho grupo. Además, los protones aromáticos del calix[4]areno en *orto* al grupo azo también se ven

afectados, lo que confirma que el metilo está en el interior de la cavidad. Por otro lado, cuando se expuso a la acción la luz (365 nm) durante 30 minutos, se observó la presencia del isómero *cis* en el calixareno; y en el sustrato se produjo un ensanchamiento de las señales y un desplazamiento a campos más altos. Por tanto, parecía obvio que la isomerización del grupo azo, no sólo no revertía la complejación sino que producía un cambio mayor (Figura 2.62).

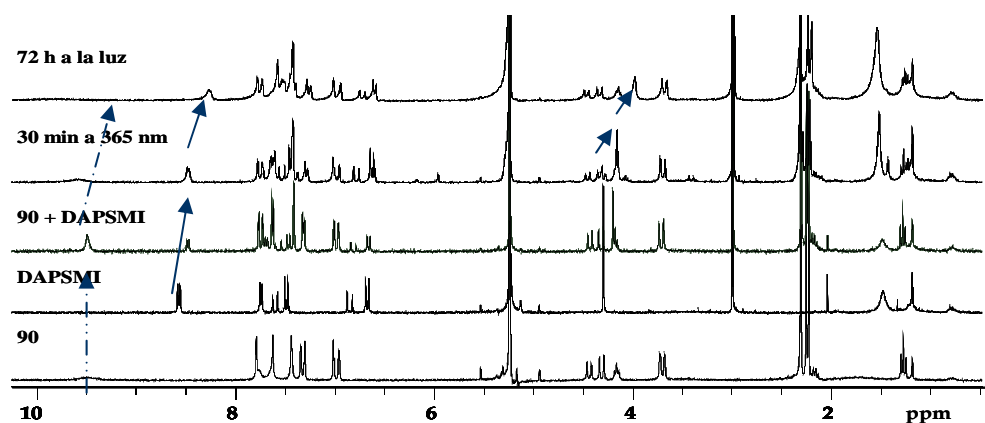


Figura 2.62: Espectros de ^1H -RMN (300MHz, CD_2Cl_2 , 298 K) de la complejación de 90 (3 equiv) y DAPSMI.

Con objeto de saber si la disposición de la cavidad era la adecuada para el reconocimiento de los sustratos una vez conseguida la configuración *cis* del grupo azo, se realizó el mismo experimento pero irradiando sólo al calixareno y adicionando a continuación DASPMI en la oscuridad, observando de nuevo la complejación aunque no el ensanchamiento de las señales del sustrato (Anexo II).

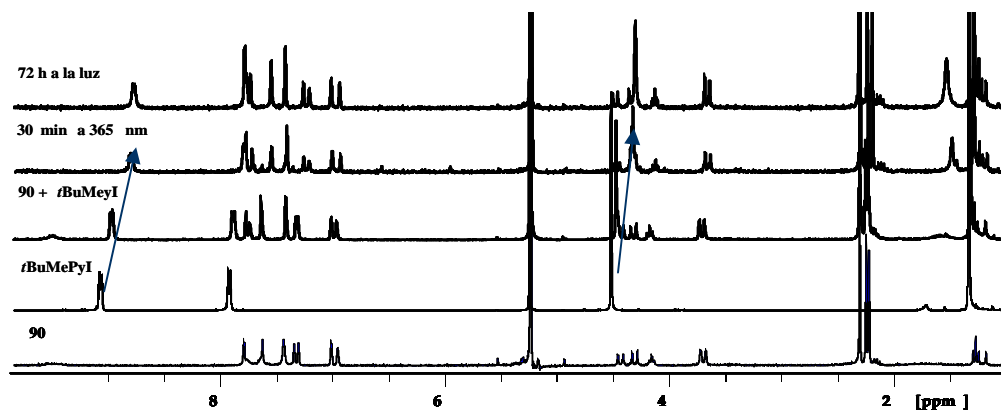


Figura 2.63: Espectros de ^1H -RMN (300MHz, CD_2Cl_2 , 298 K) de la complejación de 90 y *t*BuMePyI.

A continuación se probó la complejación entre el receptor **90** y el resto de los derivados de N-metilpiridinio. En todos los casos se encontró un desplazamiento a campos más altos del metilo del piridinio, y un ensanchamiento de las señales cuando los complejos eran sometidos a la acción de la luz (365 nm) (Figura 2.63. Anexo II).

Cuando el ensayo se realizó con el 4-fluorotolueno (^{19}F -RMN), no se observó ninguna variación en la señal del flúor, lo que significa que es necesaria la presencia de una carga positiva para favorecer la complejación en el interior de los dendrímeros que se están estudiando (Anexo II).

Aunque por UV-Vis y por fluorescencia no se había obtenido ninguna evidencia de que DAPSMI fuera complejado por los dendrímeros seleccionados se decidió ratificar este comportamiento por ^1H -RMN.

Inicialmente se preparó una disolución del compuesto no isomerizable **28** (OH) y DAPSMI (1:20) en CD_2Cl_2 y se registraron los espectros en el tiempo (hasta un mes) para descartar procesos de cinética lenta, observando desplazamientos a campos altos y ensanchamiento de algunas de las señales del sustrato, lo que contrasta con los resultados obtenidos por UV-Vis (Figura 2.64).

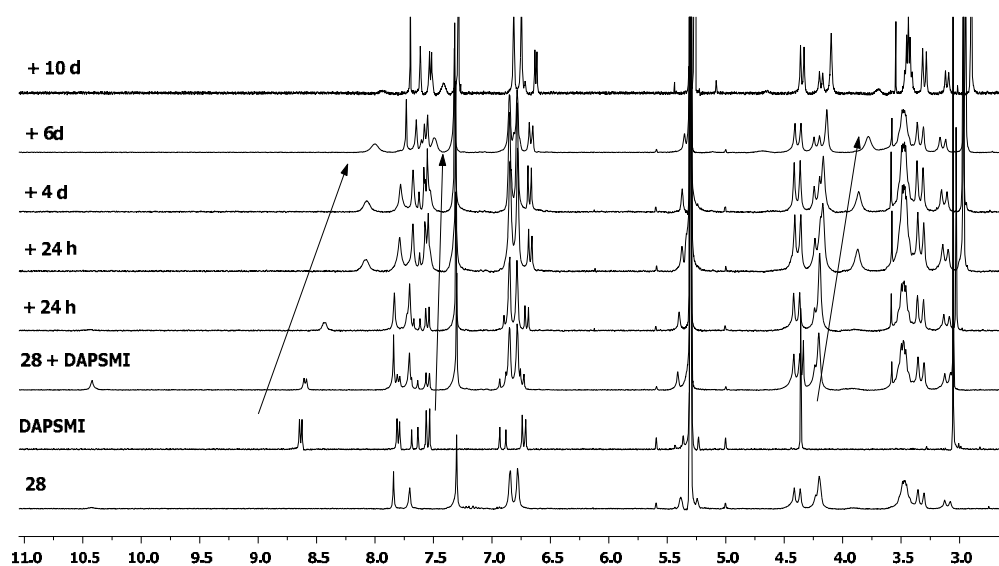


Figura 2.64: Evolución en el tiempo de los espectros de ^1H -RMN (300 MHz, CD_2Cl_2 , 298 K) de una disolución de **28** y DAPSMI.

Este mismo experimento se realizó con **83** que posee dos fenoles libres, no mostrando ninguna variación en el ^1H -RMN de las señales de DAPSMI; tampoco se observaron cambios significativos cuando la disolución se fotoisomerizó (365 nm) y se dejó evolucionar al isómero *trans* por los dos mecanismos (Anexo II). Esta diferencia de comportamiento entre **28** y **83** podía ser debida bien a que se estaba produciendo una complejación muy lenta con **28** (flexibilidad del núcleo), o que la presencia de los cuatro fenoles libres (mayor acidez) estaba ocasionando una reacción ácido-base con el sustrato.

Se eligió el modelo **89** análogo de **28** (cuatro grupos fenólicos libres), que había sido descartado por su baja solubilidad en disolventes clorados, para estudiar su comportamiento en presencia del sustrato. Los espectros realizados a una disolución de **89** y DAPSMI mostraron desde el primer momento un ensanchamiento de las señales del sustrato y un desplazamiento de las mismas cuando se deja evolucionar en el tiempo (Figura 2.65).

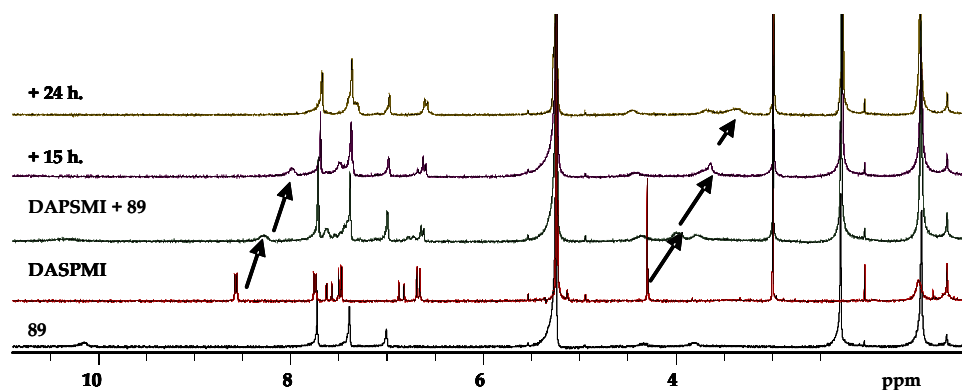


Figura 2.65: Evolución en el tiempo de una disolución de **89** y DAPSMI en ^1H -RMN (300 MHz, CD_2Cl_2 , 298 K).

Se decidió realizar una comprobación en las condiciones anteriormente descritas con el 4-nitrofenol y el modelo sencillo de azocalixareno **78**, que posee un fenol libre. En el primero de los casos las señales de DAPSMI sufrieron un desplazamiento a campos más altos, mientras que con **78** no se observó ningún cambio. Es evidente que estos efectos no pueden ser debidos a una complejación (no hay cavidad), por tanto los efectos observados sobre las señales de DAPSMI en presencia de **28**, **89** o 4-nitrofenol se deben a una reacción ácido-base (Anexo

II). Para comprobarlo se probó también con **85** que no posee ningún fenol libre y DAPSMI no observando desplazamiento en las señales del sustrato (Anexo II).

Finalmente quedaba la duda de si los dendrímeros serían capaces de complejar derivados de N-metilpiridinio más pequeños. Los estudios en todos los casos se realizaron con los dendrímeros **28** (no isomerizable) y **83** con el fin de determinar si los desplazamientos obtenidos se deben a una reacción ácido base o a la complejación.⁸⁸

Se prepararon disoluciones de **28** y *t*BuMePyI (1:13) en CDCl₃, y se registraron los espectros en el tiempo (hasta 15 días), produciéndose de nuevo un ensanchamiento de las señales aromáticas del sustrato, pero no un desplazamiento del metilamonio, lo que apunta a una reacción ácido-base (Figura 2.66). Cuando este mismo experimento se realizó con **83** no se observaron cambios en el espectro de ¹H-RMN a lo largo del tiempo, ni tampoco cuando fue irradiado con luz (365 nm) durante 30 min, o cuando se dejó evolucionar al estado inicial en presencia de luz natural (Anexo II). Este resultado indica que no se está produciendo la complejación.

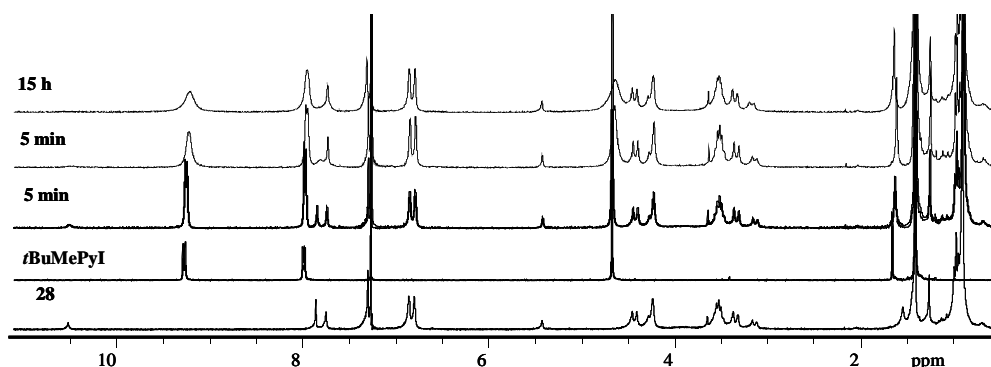


Figura 2.66: Evolución en el tiempo de los espectros de ¹H-RMN (300MHz, CDCl₃, 298 K) de **28** y *t*BuMePyI (1:13).

Con el fin de descartar que la falta de complejación se deba al volumen del grupo *terc*-butilo del sustrato anterior, se eligieron el yoduro de 4-metil-*N*-

⁸⁸ Los ensayos se llevaron a cabo en exceso de sustrato debido a la poca cantidad de azocalixarenos de la que se disponía. No se va a emplear **84** debido a que en ¹H-RMN muestra un gran número de señales que solapan con las de los sustratos.

metilpiridinio y el cloruro de 4-carboxi-N-metilpiridinio,⁸⁹ que presentan sustituyentes en la posición 4 de la piridina menos voluminosos. Los ensayos se realizaron con **28** y **83** en las condiciones comentadas anteriormente, obteniéndose los mismos resultados, es decir, ensanchamiento de las señales de los sustratos con **28**, y ninguna evidencia de complejación con **83** a pesar de ser sometido a fotoisomerización. Aunque hay que destacar en este último caso, no pudieron identificarse las señales correspondientes al sustrato 4-carboxi-N-metilpiridinio inmediatamente después de la irradiación con luz, volviendo a aparecer al dejarlo evolucionar a la luz natural (Anexo II).

A pesar de haber demostrado que era necesaria la presencia de una carga positiva para la complejación del modelo **90**, se decidió probar con el 4-fluorotolueno por si se producía un efecto de encarcelamiento en el interior del dendrímero. Sin embargo, cuando se empleó el azodendrímero **83** no se observó ninguna variación en el espectro de flúor (Anexo II).⁹⁰

Con los datos recopilados hasta el momento se puede concluir que el modelo **90** compleja los derivados de N-metilpiridinio probados.

Los azodendrímeros en configuración *trans* no complejan, pero tampoco lo hacen cuando son isomerizados. La gran acidez de los fenoles de los calix[4]arenos cuando están todos desprotegidos provoca variaciones en los sustratos. En definitiva se ha comprobado que los azodendrímeros G1 son capaces de aislar el espacio interior del entorno que les rodea, debido al gran volumen que presentan sus dendrones, sin embargo, la fotoisomerización provoca tales variaciones estructurales que probablemente den lugar a cambios de conformación u ocupación del espacio interior que impiden el reconocimiento de los sustratos probados.

⁸⁹ En este caso el sustrato no era soluble en cloroformo y tuvo que adicionarse disuelto en MeOD.

⁹⁰ En este caso el experimento se realizó en exceso de azocalixareno y de sustrato.

Dendrímeros de primera generación por formación de ureas

Los *p*-ureidocalixarenos se han utilizado como receptores de aniones,⁹¹ pero sobre todo se ha explotado su capacidad de auto-asociación por formación de enlaces de hidrógeno dirigidos, para originar cápsulas,⁹² polímeros^{92b} o dendrímeros⁹³ con propiedades diferentes a las de los monómeros (Figura 2.67).

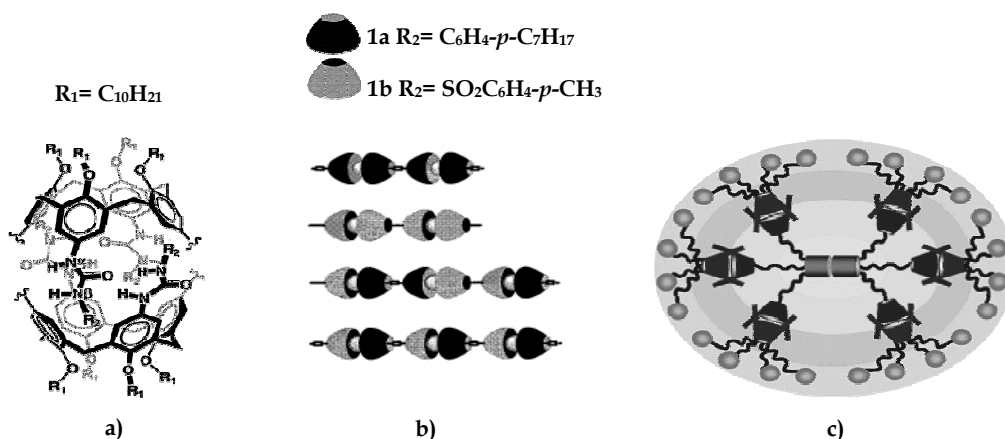


Figura 2.67: Esquema representativo de la formación de a) cápsulas, b) polímeros y c) dendrímeros por auto-asociación de *p*-ureidocalixarenos.

La auto-asociación tiene lugar cuando el calixareno se encuentra en conformación *cono*. En esta disposición la distancia entre dos ureas adyacentes es demasiado grande para permitir la formación de enlaces de hidrógeno (Figura 2.68, interacción de tipo I), y la única forma de satisfacerlos consiste en

⁹¹ Matthews, S. E.; Beer, P. D. *Supramol. Chem.* **2005**, *17*, 411.

⁹² a) Mogck, O.; Böhmer, V.; Vogt, W. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 8489. b) Castellano, R. K.; Rebek, J. J. *Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 3657. c) González, J. J.; Ferdani, R.; Albertini, E.; Blasco, J. M.; Arduini, A.; Pochini, A.; Prados, P.; de Mendoza, J. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 73. d) Moon, K.; Kaifer, A. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15016. e) Rudzevich, Y.; Vysotsky, M. O.; Böhmer, V.; Brody, M. S.; Rebek, J.; Broda, F.; Thondorf, I. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 3080. f) Vysotsky, M. O.; Bogdan, A. Wang, L.; Böhmer, V. *Chem. Comm.* **2004**, 1268. g) Cao, Y.; Vysotsky, M. O.; Böhmer, V. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3429. h) Boggan, A.; Rudzevich, Y.; Vysotsky, M. O.; Böhmer, V. *Chem. Commun.* **2006**, 2941.

⁹³ a) Rudzevich, Y.; Fischer, K.; Schmidt, M.; Böhmer, V. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 3916. b) Rudzevich, Y.; Rudzevich, V.; Moon, C.; Schnell, I.; Fischer, K.; Böhmer, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14168.

interaccionar con el grupo que procede de otro calixareno originando un dímero (Figura 2.68, interacción de tipo II).^{92a} Este proceso se inhibe cuando los restos unidos al nitrógeno de la urea son muy voluminosos.

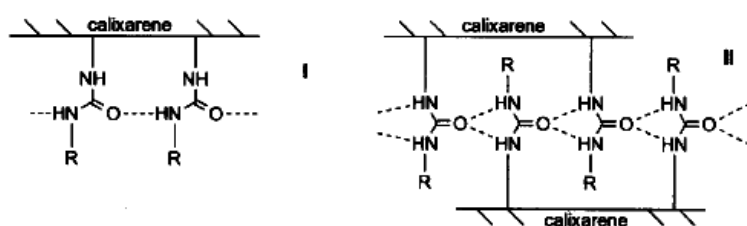


Figura 2.68: Representación esquemática de los posibles enlaces de hidrógeno en un *p*-ureidocalixareno.

Una de las aplicaciones más interesantes de los dímeros de *p*-ureidocalixarenos es el encapsulamiento reversible de diferentes sustratos (Figura 2.69).⁹⁴

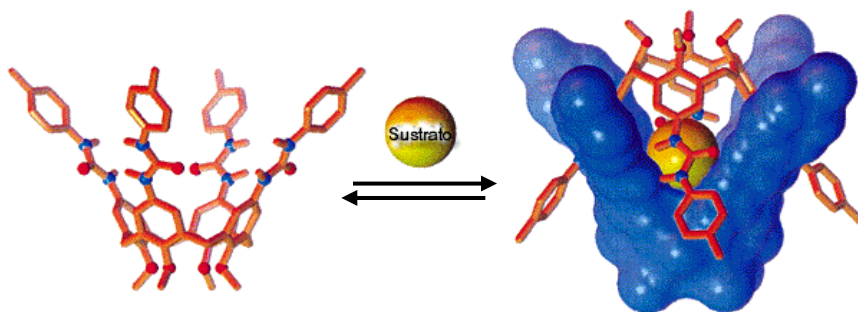


Figura 2.69: Encapsulamiento reversible de una cápsula dimérica de *p*-ureidocalix[4]areno.

Böhmer demostró que este fenómeno podía ser la base para construir dendricalixarenos a partir de compuestos sencillos. Empleó un núcleo de calix[4]areno en conformación *1,3-alternada* unido a otros cuatro macrociclos funcionalizados con ureas, que podían auto-asociarse con otras unidades de tetrámero (Figura 2.70).^{93a}

⁹⁴ a) Schalley, C. A.; Castellano, R. K.; Brody, M. S.; Rudkevich, D. M.; Siuzdak, G.; Rebek, J. J. *Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 4568. b) Rebek, J. *Chem. Commun.* **2000**, 637.

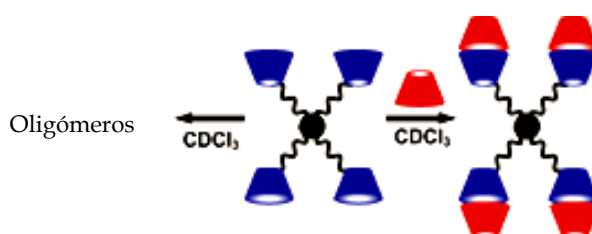


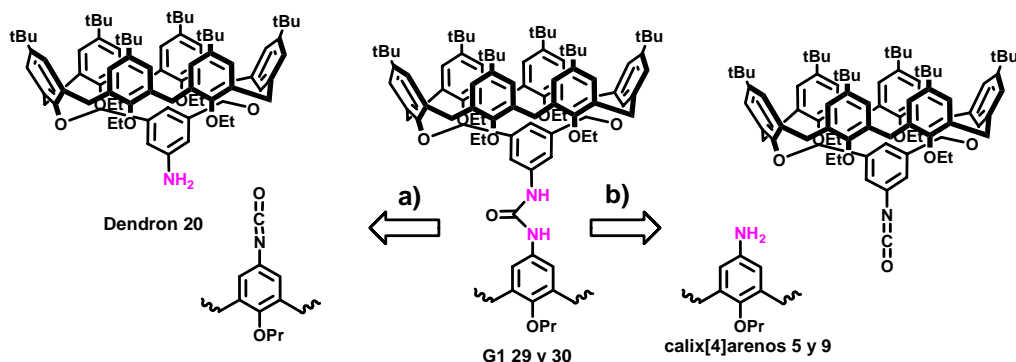
Figura 2.70: Esquema de la estructura dendrímica obtenida por auto-asociación de un tetraureido calix[4]areno.

Síntesis de los dendrímeros 29 y 30

El volumen de los dendrones de calix[6]areno elegidos va a impedir que los ureidocalixarenos **29** y **30** propuestos puedan auto-asociarse. Por tanto, las funciones a desempeñar por estos sustituyentes van a ser por un lado, aumentar la separación entre dendrones y núcleos disminuyendo el impedimento estérico durante la síntesis e incrementando el espacio interior del dendrímero; y por otro, dotar a este hueco de un tipo de interacción específica y dirigida.

Uno de los métodos más utilizados para la preparación de ureas consiste en la reacción de un isocianato con una amina.⁹⁵ Retrosintéticamente los compuestos **29** y **30** pueden obtenerse por dos vías, la primera de ellas (a) implica el ataque nucleófilo de la amina **20** sobre el tetraisocianato del calix[4]areno, y la segunda (b) consiste en la formación del isocianato sobre **20** y la reacción posterior con el amino calix[4]areno (Esquema 2.42). La ruta a) fue desestimada debido a la baja reactividad que había demostrado **20**, y a la dificultad añadida de formar un tetraisocianato sobre el núcleo, abordándose por tanto la ruta b). Esta última además posee las características que favorecen la unión dendrón-núcleo mencionadas anteriormente, es decir el ataque nucleófilo se produce sobre un grupo funcional lineal que está más alejado del anillo aromático.

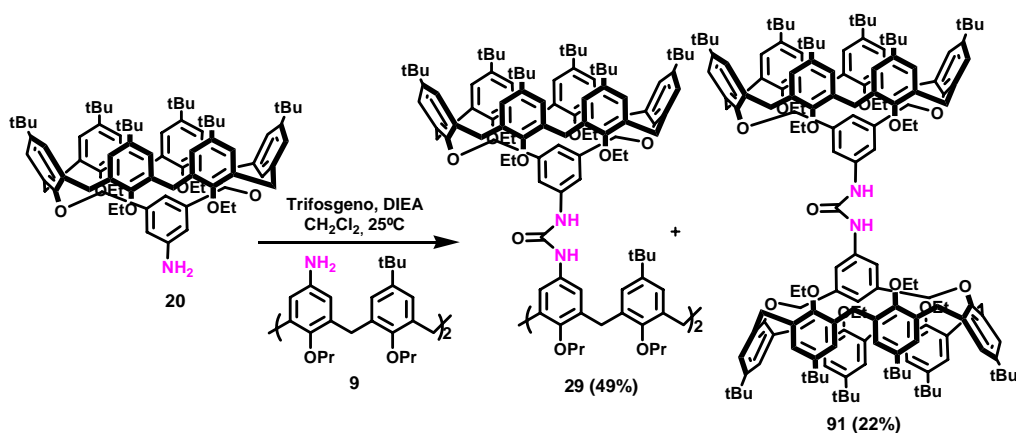
⁹⁵ a) Nowick, J. S.; Powell, N. A.; Nguyen, T. M.; Noroña, G. J. *Org. Chem.* **1992**, 57, 7364. b) Majer, P.; Randad, R. S. J. *Org. Chem.* **1994**, 59, 1937. c) Hutchins, S. M.; Chapman, K. T. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 2583.



Esquema 2.42: Esquema retrosintético de la síntesis de los compuestos 29 y 30.

Se aplicó la metodología descrita para llevar a cabo la preparación de ureas no simétricas, aunque fue necesario modificar algunas condiciones.^{95b} Los núcleos utilizados fueron los calix[4]arenos 5 y 9, que poseen dos y cuatro aminas respectivamente, fijados en conformación *cono*.

Los primeros ensayos realizados dieron lugar a mezclas de las aminas de partida 20 y 9 y a la urea simétrica 91. Después de varios experimentos, con el fin de disminuir la proporción de 91, se consiguió aislar 29 con un 49% de rendimiento por formación *in situ* del isocianato de la amina 20 con trifosgeno, seguido de adición de la diamina 9 (Esquema 2.43).

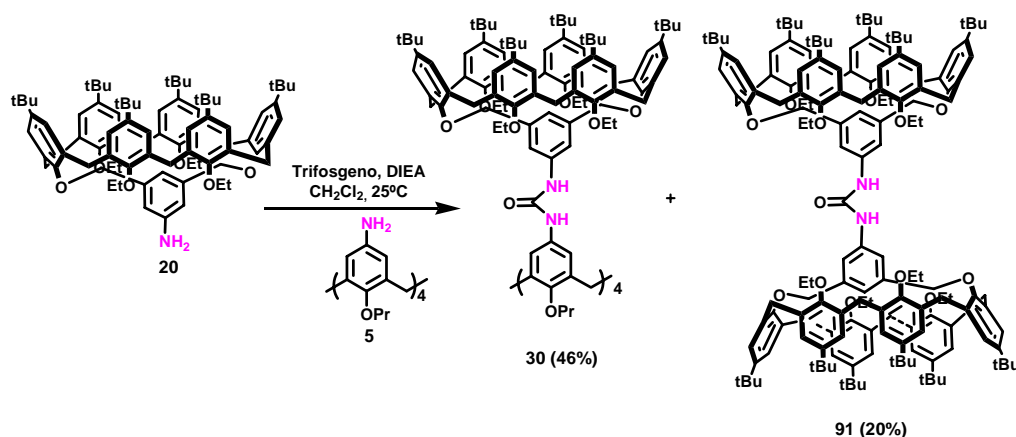


Esquema 2.43: Síntesis del dendrímico G1 29 por formación de ureas no simétricas.

La purificación de 29 se convirtió en un paso clave para su obtención ya que cuando se intentó aislar por cromatografía en columna los rendimientos

descendieron hasta el 10%. Sólo cuando se combinó la cromatografía en capa fina preparativa (Hexano/THF, 7:1) y sucesivas separaciones por tamaño (Bio-Beads en tolueno) se obtuvieron rendimientos aceptables.

La reacción entre el isocianato de **20** y la amina **5**, en las condiciones descritas anteriormente, dio lugar al dendrímero **30** con un 46% de rendimiento. Este resultado mejora notablemente el obtenido con su homólogo **29** si se tiene en cuenta que se trata de un tetra-acoplamiento, y esto es debido a que se consigue una separación más eficaz al utilizar la cromatografía de exclusión por tamaño, al existir mayor diferencia entre los pesos moleculares de los productos secundarios de la reacción y el compuesto final **30** ($M_p = 5657.8$ uma) (Esquema 2.44).



Esquema 2.44: Síntesis del dendrímero G1 **30** por formación de ureas no simétricas.

Estudio de las propiedades de los dendrímeros **29** y **30**.

Los compuestos **29** y **30** constituyen una nueva familia de dendrímeros G1 que poseen estructuras muy compactas, dejando una serie de aberturas a la altura de los grupos urea. En este caso las estructuras no tienen la posibilidad de abrirse mediante estímulos externos, pero el mayor tamaño de sus ventanas laterales, debe permitir la inclusión de sustratos con sustituyentes dadores y aceptores de enlace de hidrógeno.

Los espectros de ^1H -RMN en CDCl_3 y en CD_2Cl_2 muestran los protones de urea por debajo de 7 ppm y los aromáticos, que pertenecen al calix[4]areno no están des-simetrizados.^{92a} Estos resultados indican que la auto-asociación no se ha

producido, tal y como se había predicho debido al gran volumen que presentan los calix[6]arenos que actúan como dendrones (Figura 2.71).

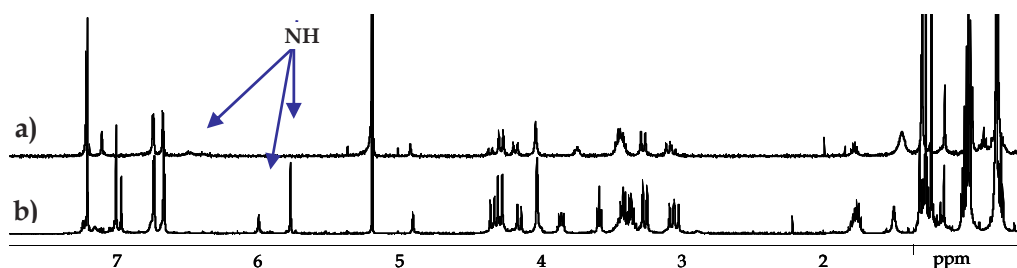


Figura 2.71: Espectros de ^1H -RMN (500 MHz, CCl_2D_2 , 298 K) de: a) **30** y b) **29**.

Se determinó por rayos-X la estructura cristalina del dendrímero **30**, obteniéndose diferentes resultados en función del disolvente utilizado en la cristalización. En $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ los datos de difracción recogidos mostraron una estructura (**30a**) que pertenece al grupo espacial (p2/c), pero no ha podido ser refinada completamente ($R \sim 30$). En $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{DMSO}$ se consiguió la estructura **30b**, que corresponde al grupo espacial c2/2 con un valor de $R \sim 13$, que es aceptable si se tiene en cuenta el tamaño de la molécula (Figura 2.72. Anexo III).⁹⁶

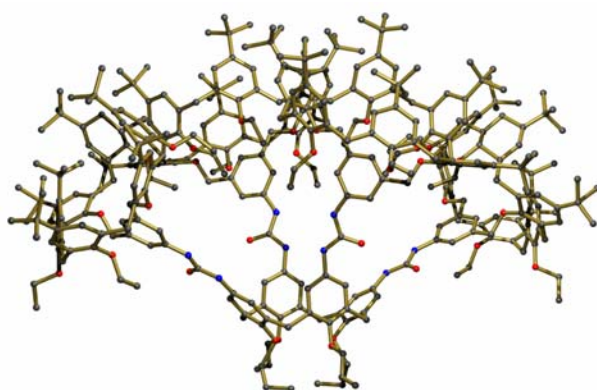


Figura 2.72: Estructura de rayos-X simplificada del dendrímero G1 **30b** ($\text{DMSO}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$).

De los datos obtenidos de **30a** se ha podido extraer que el calix[4]areno se encuentra en conformación *cono* casi simétrica, con todas las ureas orientadas en la

⁹⁶ Estas estructuras han sido resueltas por Eduardo Escudero y Jordi Benet-Buchholz de la unidad de difracción de rayos-X del ICIQ.

misma dirección. Sin embargo, en **30b** el núcleo adopta una conformación de *cono abierto* (*pinched cone*), donde las ureas se orientan dos a dos (Figura 2.72). Aunque el empaquetamiento en las dos estructuras es muy similar, existen algunas diferencias en la celda unidad (Figura 2.73).

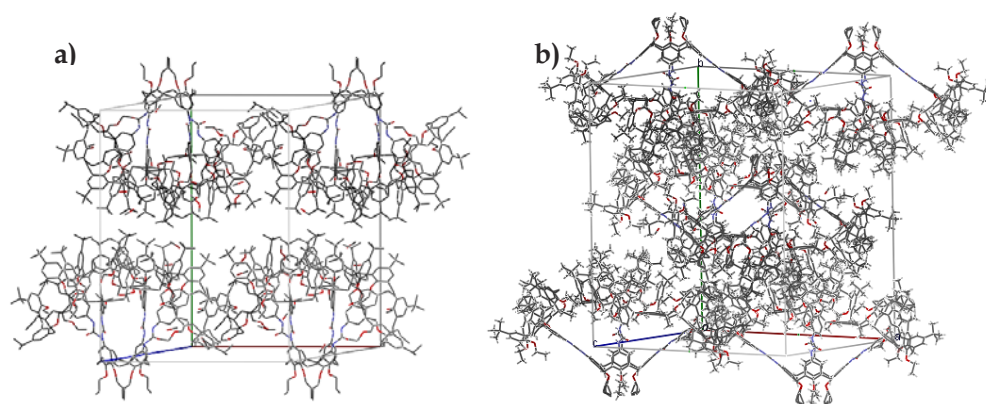


Figura 2.73: Vista del empaquetamiento de 30 en a) MeOH/CH₂Cl₂ (30a) b) en DMSO/CH₂Cl₂ (30b).

Del estudio de estas estructuras se deduce que las cuatro ureas se disponen de forma semiplanar, por lo que están en la situación idónea para el reconocimiento de aniones plano cuadrado, como el tetracloroplatinato o el escuarato (Figura 2.74)⁹⁷.

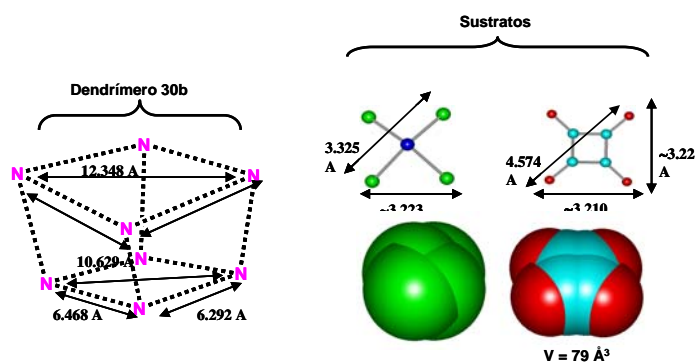


Figura 2.74: Representación esquemática del espacio y distancias internas de 30b y los aniones plano cuadrado K₂PtCl₄ y (TEA)₂C₄O₄.

⁹⁷ Todas las distancias indicadas en la figura han sido extraídas de las estructuras de rayos-X.

Utilizando el programa Swiss-Pdb se estimó el volumen interior total de **30a** y **30b** obteniéndose valores de 125 y 155 Å³ respectivamente,⁹⁸ y se calculó mediante el mismo método el del dianión del escuarato ($V = 79$ Å³). Teniendo en cuenta que en disolución el volumen de **30** será un promedio de los calculados (140 Å³) el escuarato ocupará el 56% del volumen interior, que es el valor óptimo que se ha descrito para la ocupación idónea de una cavidad (Figura 2.75).⁹⁹

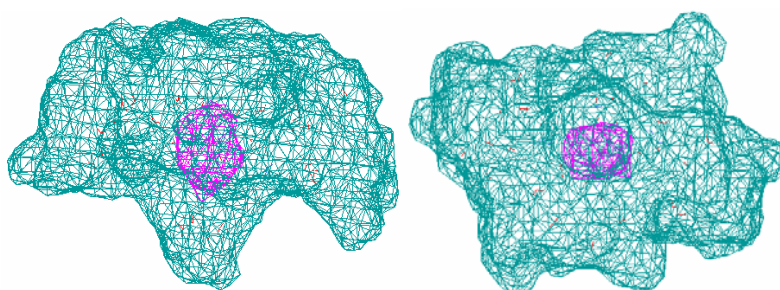


Figura 2.75: Dos vistas de las superficies exterior e interior calculadas para 30b empleando Swiss-Pdb.

Estudio de las propiedades de reconocimiento de los ureidocalixarenos **29** y **30**.

Para llevar a cabo este estudio se eligieron como sustratos el tetracloroplatinato y el escuarato, y como controles negativos el benzoato y el isoftalato al no disponer de las características adecuadas para la complejación. Además de los dendrímeros **29** y **30** se eligió el compuesto **91** (urea simétrica) como modelo para poder comparar los resultados.

En primer lugar, se realizaron ensayos de extracción líquido/líquido ($\text{CDCl}_3/\text{H}_2\text{O}$) y sólido/líquido con el receptor **29**, el modelo **91** y las sales potásicas del tetracloroplatinato y escuarato, no obteniéndose ningún resultado debido a la falta de solubilidad de las mismas en los disolventes orgánicos utilizados. Con el fin de aumentarla se sintetizaron las sales de tetraetilamonio del escuarato así como las del benzoato e isoftalato.

Los experimentos de complejación con escuarato se efectuaron con los receptores **29** y **30**, y con el modelo **91** utilizando $\text{CD}_2\text{Cl}_2/\text{CD}_3\text{CN}$ (9:1) para

⁹⁸ Fue necesario emplear 12H-fenaleno para tapar las cuatro ventanas que existen en la estructura.

⁹⁹ Mecozzi, S.; Rebek, Jr. J. *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 1016.

disolver la sal y evitar el solapamiento de las señales. En los tres casos los espectros de ^1H -RMN mostraron los protones de las ureas a campos más bajos, lo que indica que se ha producido la complejación por formación de enlaces de hidrógeno (Figura 2.76-2.78). Concretamente, en los compuestos **30** y **91** estas señales se desplazaron ~ 3.00 y ~ 1.75 ppm respectivamente,¹⁰⁰ además se vieron afectados los protones aromáticos en *orto* a las ureas (0.24 y 0.13 ppm respectivamente). El hecho de que en **30** se haya producido un desplazamiento tan acusado para los protones de urea y que aparezcan como un sólo grupo de señales indica que todos ellos están implicados en la complejación, y parece apuntar a que el sustrato se encuentra en el interior del dendrímoro (Figura 2.76-2.78).

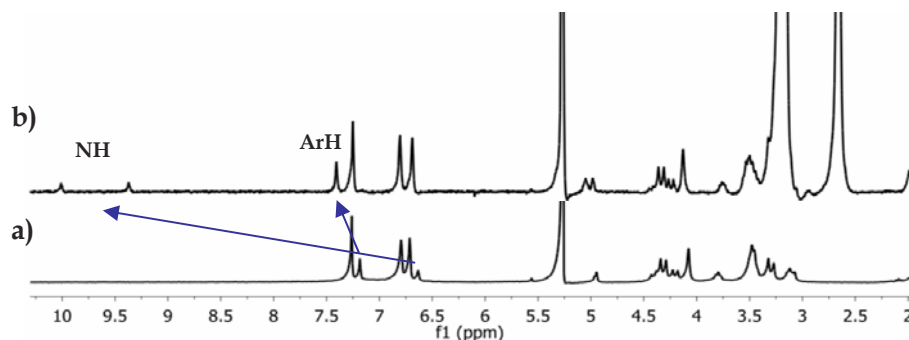


Figura 2.76: Espectros de ^1H -RMN (300 MHz, $\text{CD}_2\text{Cl}_2/\text{CD}_3\text{CN}$ (9:1), 298 K) de a) **30** y b) **30** más 4 equiv de $(\text{TEA})_2\text{C}_4\text{O}_4$.

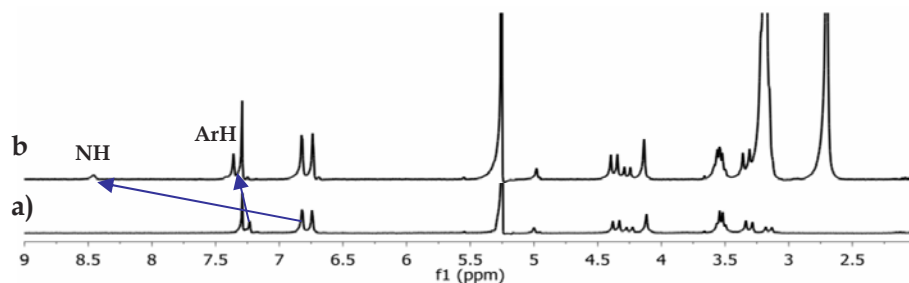


Figura 2.77: Espectros de ^1H -RMN (300 MHz, $\text{CD}_2\text{Cl}_2/\text{CD}_3\text{CN}$ (9:1), 298 K) de a) **91** y b) **91** más 4 equiv de $(\text{TEA})_2\text{C}_4\text{O}_4$.

¹⁰⁰ En el espectro de ^1H -RMN de **30** y **91** en $\text{CD}_2\text{Cl}_2/\text{CD}_3\text{CN}$ (9:1) las señales de los NH se encuentran solapadas con las ArH del calix[6]areno.

En el espectro de ^1H -RMN de **29** en $\text{CD}_2\text{Cl}_2/\text{CD}_3\text{CN}$ (9:1) se observan las dos ureas claramente diferenciadas (δ 6.21 y 7.14 ppm). Cuando se adicionó un exceso de escuarato los desplazamientos de estas señales ($\Delta\delta$ 1.85 y 1.41 ppm) fueron parecidos a los observados para la monourea **91**, también se observó un desplazamiento de la señal a 6.00 ppm que corresponde a los protones del núcleo en *orto* al grupo urea (Figura 2.78). La presencia de los grupos *terc*-butilo en el núcleo probablemente impidan la complejación en el interior, aunque el desplazamiento de 0.5 ppm de los protones aromáticos no descarta esta posibilidad. No obstante, hasta el momento no se ha encontrado ninguna evidencia que permita determinar el tipo de complejo que se ha formado (Figura 2.78).

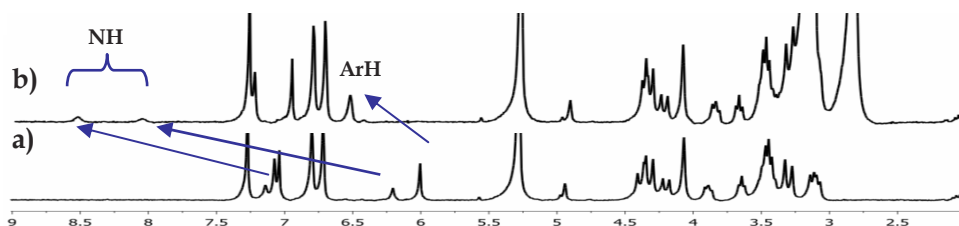


Figura 2.78: Espectros de ^1H -RMN (300 MHz, $\text{CD}_2\text{Cl}_2/\text{CD}_3\text{CN}$ (9:1), 298 K) de a) **29** y b) **29** más 4 equiv de $(\text{TEA})_2\text{C}_4\text{O}_4$.

Se llevó a cabo la valoración por ^1H -RMN entre **30** y el escuarato de tetraetilamonio obteniéndose un valor de K_a por encima de 10^4 M^{-1} y con un error muy alto, lo que indica que esta técnica no era la adecuada para realizar dicha determinación (Anexo II).

Se utilizó como sustrato el benzoato de tetraetilamonio (monoanión), con el fin de estudiar un sistema más sencillo. Se registraron los espectros de ^1H -RMN de los complejos formados con **91** y **30** en exceso de sustrato, obteniendo desplazamientos del mismo orden para ambos receptores (**91** $\Delta\delta$ 4.0 ppm; **30** $\Delta\delta$ 3.5 ppm). Este resultado indica por un lado, que la interacción es más fuerte con un carboxilato que con un escuarato, tal y como cabría esperar, y por otro que el desplazamiento de los cuatro grupos urea en **30** sea inferior al de **91** indica que se trata de una situación promedio. Aunque no se puede dilucidar si el sustrato se encuentra en el interior o exterior de la cavidad (Figura 2.79-2.80).

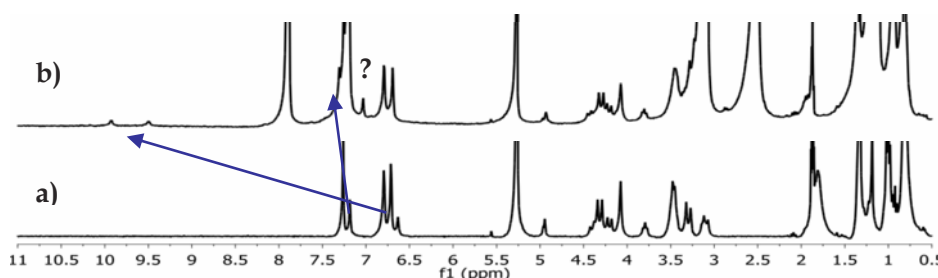


Figura 2.79: Espectros de ^1H -RMN (300 MHz, $\text{CD}_2\text{Cl}_2/\text{CD}_3\text{CN}$ (9:1), 298 K) de a) **30** y b) **30** más 8 equiv de $(\text{TEA})\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}_2$.

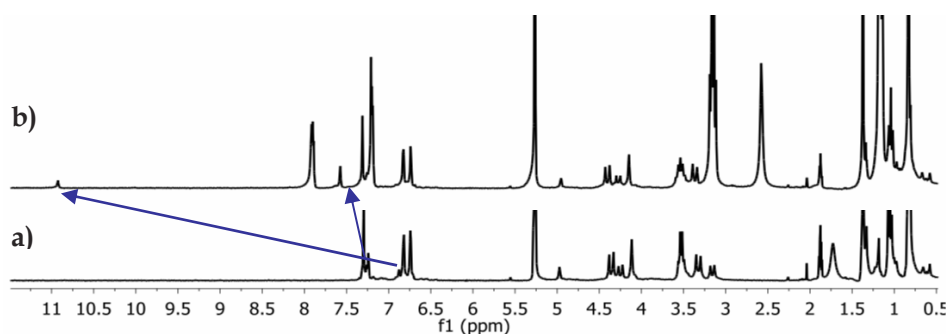


Figura 2.80: Espectros de ^1H -RMN (300 MHz, $\text{CD}_2\text{Cl}_2/\text{CD}_3\text{CN}$ (9:1), 298 K) de a) **91** y b) **91** más 8 equiv de $(\text{TEA})\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}_2$.

Se decidió utilizar la técnica de calorimetría para determinar las constantes de asociación, ya que además proporciona información acerca de la energía y estequiometría del complejo. Estos experimentos se realizaron en una mezcla acetonitrilo/cloroformo (1:3) para disolver las sales en las concentraciones necesarias. Este hecho representa un inconveniente añadido al ser muy difícil predecir si los sustratos se encuentran disociados o formando un par iónico íntimo.

Los primeros ensayos realizados demostraron que el proceso de complejación entre **30** y el escuarato de tetraetilamonio produce una variación de calor muy pequeña, encontrándose en los límites de detección del aparato, lo que supone una dificultad a la hora de determinar las constantes de asociación. Por esta razón, hubo que llevar a cabo varias medidas en distintas condiciones experimentales, con el fin de encontrar las adecuadas para obtener una variación de calor fiable. Finalmente y empleado disoluciones de sustrato entre 10 y 40

veces más concentradas que las de receptor¹⁰¹ se pudo calcular la constante, los experimentos se repitieron tres veces para asegurar la reproducibilidad. Se obtuvo un valor de constante de asociación de $1.04 \times 10^5 \pm 3.23 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$ utilizando $[30] = 0.1 \text{ mM}$ y $[(\text{TEA})_2\text{C}_4\text{O}_4] = 4 \text{ mM}$. La estequiometría del complejo fue 1:1 con un fuerte carácter entrópico ($\Delta S = 17.3 \text{ cal mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$; $\Delta H = -1.69 \pm 0.14 \text{ kcal mol}^{-1}$, $\Delta G = -6.84 \text{ kcal mol}^{-1}$) (Figura 2.81).¹⁰²

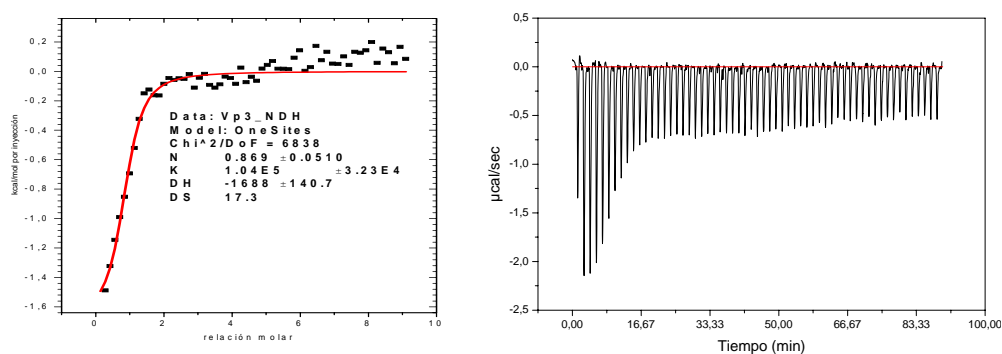


Figura 2.81: Valoración por calorimetría de 30 (10^{-4}M) con $(\text{TEA})_2\text{C}_4\text{O}_4$ ($4 \times 10^{-3}\text{M}$), en $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{CN}$ (3:1).

Hay que destacar que en todos los ensayos de valoración realizados con **30** y $(\text{TEA})_2\text{C}_4\text{O}_4$, apuntaron hacia una estequiometría 1:1, incluso cuando se adicionaron 8 equivalentes de sustrato, obteniéndose en todos los casos valores de constantes de asociación $\sim 10^5 \text{ M}^{-1}$.

Para intentar entender el comportamiento de este receptor se abordó el problema estudiando sistemas más sencillos como **29** y **91**. Sin embargo, cuando se realizaron los ensayos de complejación con benzoato, isoftalto y escuarato de teraetilamonio se encontró que los procesos que tenían lugar eran aún menos entálpicos, lo que está de acuerdo con que exista un menor número de interacciones estabilizantes por enlace de hidrógeno, que obligó a aumentar la concentración de las disoluciones de trabajo acarreando problemas de

¹⁰¹ Las condiciones optimas de trabajo en ITC viene determinada por la relación $C = K \times [\text{receptor en la celda}]$, donde C es un factor que ha de encontrarse entre 20 y 200.

¹⁰² Los efectos observados en la parte final de la curva son debidos a la dilución.

reproducibilidad de los blancos, debido al carácter higroscópico de las sales empleadas, y a efectos de dilución más acusados.

No se pudo obtener ningún valor de la constante de asociación con el monoanión (benzoato de tetraetilamonio) y los receptores **29**, **30** y **91** al ser las curvas de valoración prácticamente iguales a las de los blanco. En cambio, la valoración del isoftalato de ditetraetilamonio con la diurea **29**, dio lugar a un valor de constante de asociación en torno a 10^3 M^{-1} , que se encuentra en el límite recomendado para esta técnica (Figura 2.82).

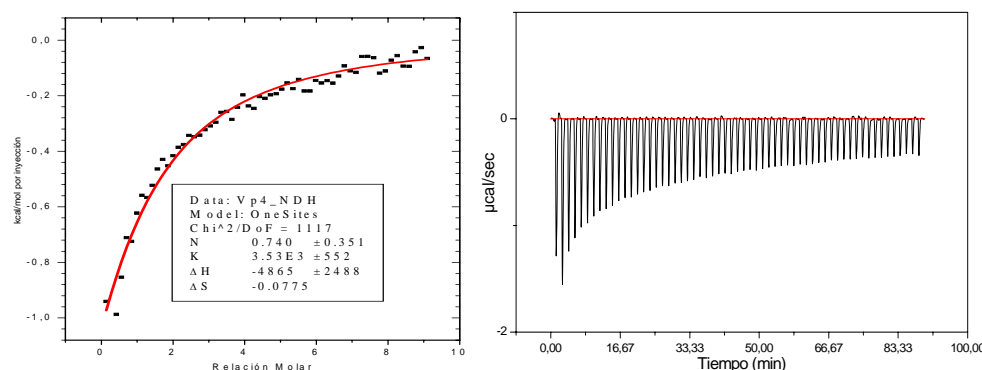


Figura 2.82: Valoración por calorimetría de **29** (10^{-4}M) con isoftalato de TEA ($4 \times 10^{-3}\text{M}$) $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{CN}$ (3:1)

La complejación de **29** con escuarato, a diferentes concentraciones, proporcionó una variación de calor de $0.8 \mu\text{cal/mol}$ por inyección, por lo que las curvas no se ajustaban y los valores obtenidos no eran reproducibles.

Cuando la valoración se realizó con el modelo **91** y escuarato, los valores de las constantes de asociación no eran fiables, pero si se puede decir que la estequiometría del complejo depende de la concentración empleada. Cuando se utilizó $[\mathbf{91}] = 2 \times 10^{-3}\text{M}$, y 1 equiv de sustrato el complejo formado parecía ser 2:1 mientras que se obtuvo una estequiometría 1:1 cuando se realizó en exceso de escuarato y a una concentración de **91** de $6 \times 10^{-4}\text{M}$. Esta hipótesis de un complejo (2:1) avalaría el hecho de que la interacción encontrada para **29** y **91** sean similares en RMN.

En conclusión, los datos extraídos por ITC para el reconocimiento de escuarato de tetraetilamonio por la tetraurea **30**, unidos al hecho de que en ^1H -

RMN se vean las cuatro ureas implicadas en el proceso, y que exista una cooperatividad que no se observa en **29** y **91**, parecen indicar que la complejación está teniendo lugar en el interior del dendrímero G1. Lo que a su vez se ve apoyado por la alta contribución entrópica en la formación del complejo.

CAPÍTULO 2

Síntesis y estudio de estructuras dendriméricas basadas en calixarenos

2.3 Síntesis de los dendrones para la obtención de generaciones superiores

Una vez sintetizados y estudiados los dendrímeros G1 se abordó la preparación de los dendrones que van a permitir acceder a generaciones superiores. Para conseguirlo es preciso que los calix[6]arenos elegidos estén doblemente funcionalizados, por un lado en la posición 5 del espaciador para su unión con el núcleo, y por otro en las posiciones *para* de dos anillos aromáticos enfrentados para posibilitar su crecimiento. No obstante, esta última derivatización es una de las más complicadas dentro de la química de estas plataformas y apenas existe metodología al respecto (Figura 2.83).^{1,103}

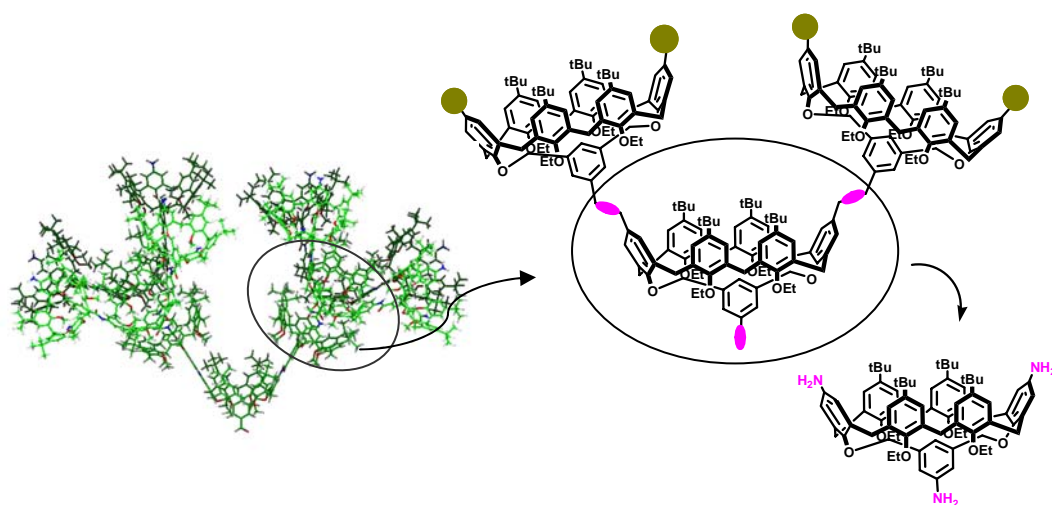
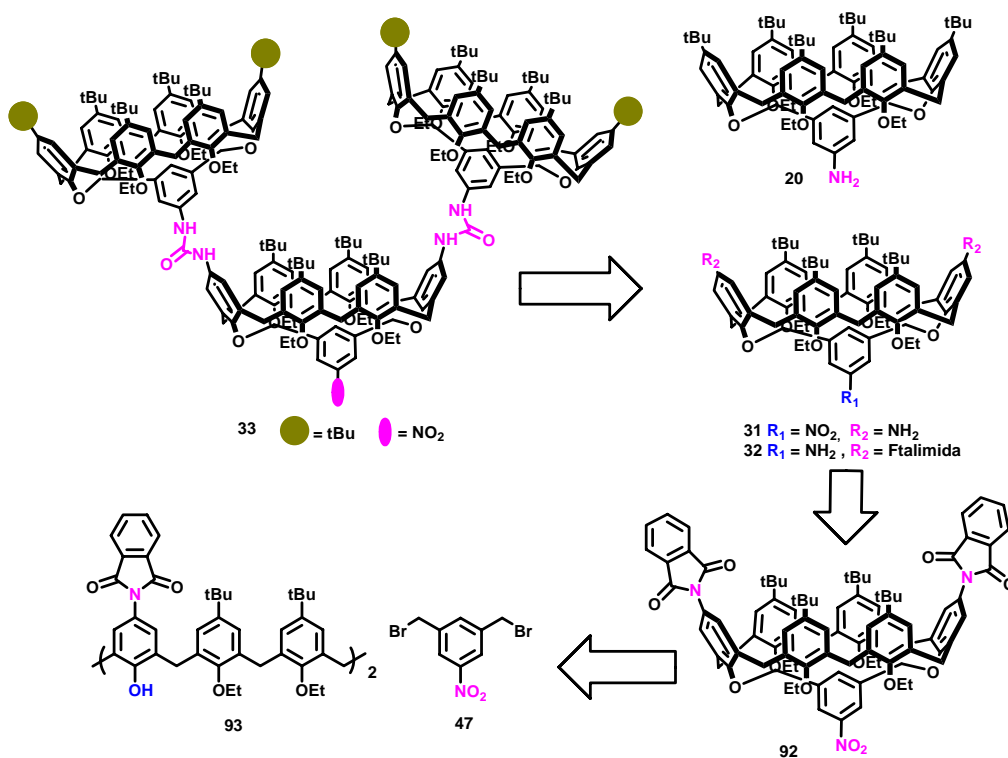


Figura 2.83: Dendrones para la obtención de generaciones superiores.

Teniendo en cuenta los resultados comentados en los apartados anteriores, se decidió situar grupos amino tanto en el cerco superior como en el inferior del macrociclo, con el fin de obtener ureas. Además, este grupo funcional,

¹⁰³ Casnati, A.; Domiano, L.; Pochini, A.; Ungaro, R.; Carramolino, M.; Magrans, J. O.; Nieto, P. M.; Lopez-Prados, J.; Prados, P.; de Mendoza, J.; Janssen, R. G.; Verboom, W.; Reinhoudt, D. N. *Tetrahedron* **1995**, 51, 12699.

aumenta la apertura de la cavidad del dendrímero disminuyendo el impedimento estérico entre los dendrones (Esquema 2.45).



Esquema 2.45: Esquema retrosintético del dendrón funcionalizado G2.

Los dendrones se pueden preparar por reacción del isocianato de **20** ó **32** con el aminocalixareno **31**. Los compuestos **31** y **32** derivan de **92**, el cual permite liberar los grupos amino a medida que se necesiten. Por otro lado, **92** se puede obtener por O-alkilación de **93** con el derivado dihalogenado **47** que presenta un grupo nitro como precursor del amino. En el calixareno **93** este grupo funcional está encubierto en forma de imida. De esta manera el compuesto **92** se convierte en el intermedio clave para lograr la obtención de dendrones de generaciones superiores y en concreto del compuesto **33** propuesto en los objetivos (Esquema 2.45).

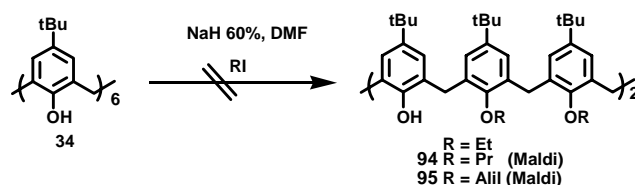
Síntesis del dendrón trifuncionalizado 92

Ya se ha comentado anteriormente que la estrategia general más efectiva para introducir selectivamente grupos funcionales en las posiciones *para* de los calixarenos está basada en la diferencia de reactividad que existe entre un fenol y un anisol. La obtención de un grupo nitro puede realizarse de forma directa por *ipso*-nitración o bien mediante sustitución electrófila aromática sobre las posiciones *para* previamente des-*terc*-butiladas. Sea cual sea la ruta elegida hay que realizar previamente una *O*-alquilación selectiva, dejando libres los grupos fenólicos de los anillos aromáticos que se desean funcionalizar.

No existe una metodología establecida para derivatizar por des-*terc*-butilación selectiva las posiciones *para* de dos anillos enfrentados (A, D) de un calix[6]areno, sólo se encuentra descrito por nuestro grupo de investigación un caso concreto de esta reacción.¹⁰³ Por tanto, hubo que desarrollar una ruta sintética que permitiese obtener los grupos amino en las posiciones deseadas por *ipso*-nitración, previa *O*-alquilación selectiva de los grupos fenólicos (B, C, E, F). Se escogió al grupo etilo, que como ya se ha mencionado mantiene la conformación *cono* de los A,D-*m*-xililendioxicalex[6]arenos.

La *O*-alquilación directa de los anillos B, C, E, F sobre **34** tiene la ventaja de acortar la ruta de síntesis del compuesto **92** al evitar las etapas de protección y desprotección de los fenoles situados en posiciones enfrentadas (A y D). Sin embargo, esta reacción no es trivial, en la bibliografía sólo se encuentra descrito un ejemplo cuando se utiliza el tosilato del monoetil éter del etilenglicol como agente alquilante.¹⁰⁴ No obstante, se intentó esta transformación utilizando como agentes alquilantes yoduro de etilo o de propilo; o bien el bromuro de alilo, obteniendo mezclas muy complejas. Aunque en algún caso se pudo identificar por espectrometría de masas el ión que corresponde al peso molecular del producto final, esto no significa que se haya producido la selectividad deseada (Esquema 2.46. Anexo I).

¹⁰⁴ Janssen, R. G.; Verboom, W.; Reinhoudt, D. N.; Casnati, A.; Frericks, M.; Pochini, A.; Ugozzoli, F.; Ungaro, R.; Nieto, P. M.; Carramolino, M.; Cuevas, F.; Prados, P.; de Mendoza, J. *Synthesis* **1993**, 380.



Esquema 2.46: Tetra-O-alkilación directa del calixareno **34**.

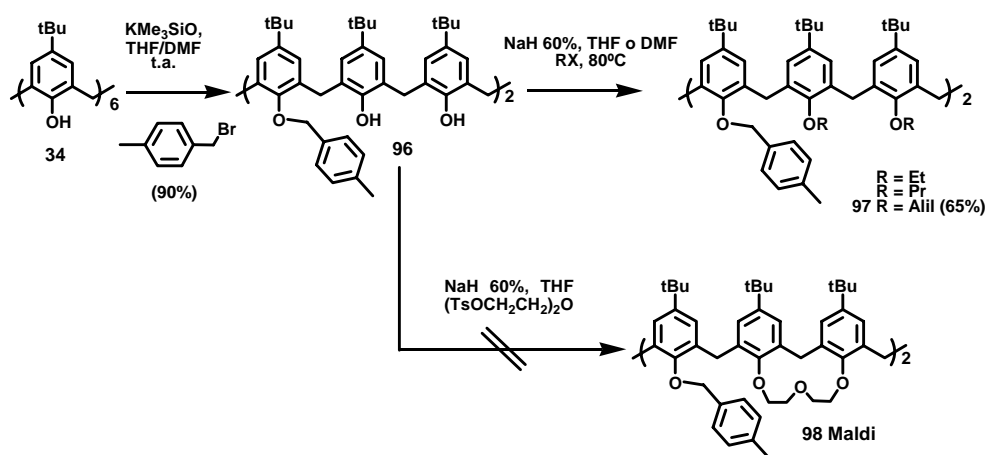
A continuación, se abordó el método puesto a punto en nuestro grupo de investigación, y que consiste en la protección selectiva, mediante *O*-bencilación de los fenoles situados en dos posiciones enfrentadas, seguido de per-*O*-metilación y desprotección de los fenoles bencilados.¹⁰⁵ Como ya se ha comentado los grupos metilo no bloquean el equilibrio conformacional de los A,D-*m*-xililendioxicalex[6]arenos, por tanto, era necesario explorar esta vía para grupos alquilo mayores que el metilo.

La reacción de *O*-bencilación de **34** se realizó con KOSiMe₃ en THF/DMF, dando lugar a **96** con un 90% de rendimiento.¹⁰⁶ Una vez protegidas estas posiciones, se intentó la alquilación del resto de los fenoles con hidruro sódico y yoduro de etilo o de propilo, obteniéndose mezclas de reacción complejas. En cambio, cuando se utilizó un agente alquilante más reactivo como el bromuro de alilo, se obtuvo el compuesto **97** con un 65% de rendimiento, cuya estructura en estado sólido fue determinada por rayos-X, encontrándose en una conformación 1,2,3-*alternada* que orienta los grupos alilo hacia el interior del macrociclo (Esquema 2.47. Figura 2.83).

Por último, y con el fin de fijar la conformación *cono* del A,D-*m*-xilileno final sin introducir demasiado impedimento estérico que dificulte la *O*-alquilación de los anillos A y D, se eligió como agente alquilante el ditosilato de dietilenglicol. Sin embargo, el compuesto **98** sólo pudo ser detectado por espectrometría de masas (Esquema 2.47. Anexo I).

¹⁰⁵ de Mendoza, J.; Carramolino, M.; Cuevas, F.; Nieto, P. M.; Prados, P.; Reinhoudt, D. N.; Verboom, W.; Ungaro, R.; Casnati, A. *Synthesis* **1994**, 1, 47.

¹⁰⁶ Kanamathareddy, S.; Gutsche, C. D. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 3160.



Esquema 2.47: Tetra-O-alkilación indirecta del calixareno 34.

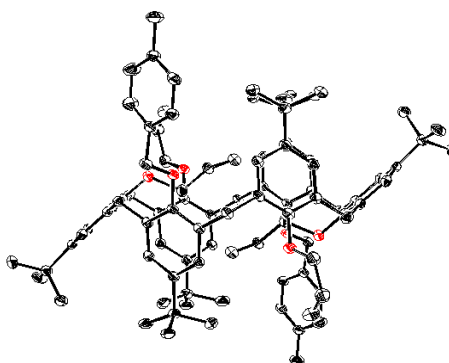
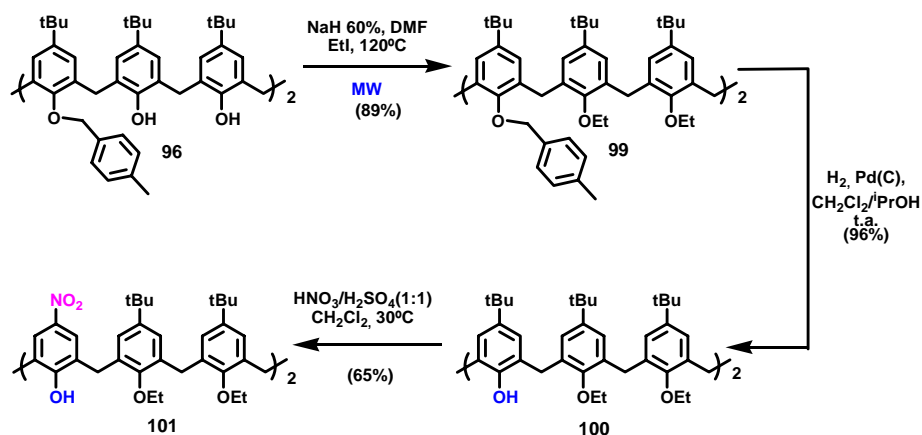


Figura 2.83: Estructura de rayos-X del compuesto 97.

Estos resultados sugieren que cuando los grupos fenólicos se encuentran en el interior de la cavidad se dificulta su *O*-alkilación, estando favorecida sólo cuando se utilizan agentes alkilantes muy reactivos.

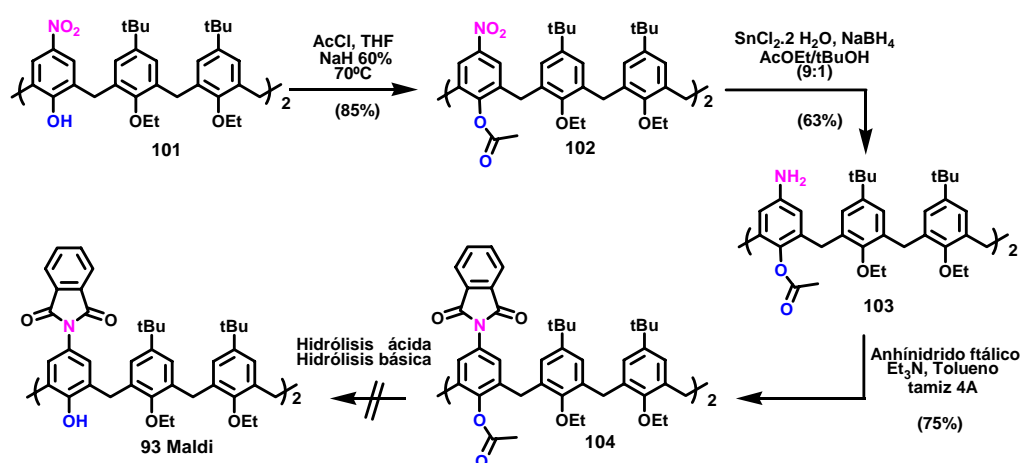
Ante esta situación se decidió introducir grupos etilo forzando las condiciones de reacción mediante el uso de un microondas de síntesis, obteniéndose el compuesto **99** prácticamente puro con un 89% de rendimiento. A continuación, se llevó a cabo la desbencilación de **99** por hidrogenólisis, dando lugar a **100** con un 96% de rendimiento. Una vez que se dispuso de las dos posiciones fenólicas libres deseadas sobre el calixareno, se procedió a funcionalizar la posición *para* de dichos anillos. El tratamiento de **100** con una

mezcla sulfonítrica (1:1) en diclorometano, dio lugar al nitroderivado **101** con un 65% de rendimiento (Esquema 2.48).



Esquema 2.48: Síntesis del compuesto **101**.

Una vez preparado **101** teóricamente sólo queda anclar los dos fenoles con el espaciador **47**, sin embargo, esto conduce a un compuesto que presenta en su estructura sólo grupos nitro como precursores de aminas. Por tanto, es preciso diferenciarlos, convirtiendo a los grupos nitro introducidos en **101** en amino protegidos. Sin embargo, la facilidad de oxidación que presentan los aminofenoles obliga a llevar a cabo su protección previa. Inicialmente se eligió al grupo acetilo obteniéndose **102** con un 85% de rendimiento. A continuación se probaron varios reductores del grupo nitro [$\text{H}_2\text{NNH}_2\text{-Pd(C)}$, $\text{H}_2\text{-PtO}_2$, $\text{H}_2\text{-Pd(C)}$], encontrando los mejores resultados al emplear $\text{SnCl}_2\cdot\text{H}_2\text{O}/\text{NaBH}_4$ en una mezcla $\text{AcOEt}/t\text{BuOH}$ (9:1) anhidros, dando lugar a la diamina **103** con un 63% de rendimiento. La protección de estos grupos se realizó con anhídrido ftálico en presencia de trietilamina y tamiz molecular de 4Å a reflujo de tolueno, aislándose el compuesto **104** con 75% de rendimiento (Esquema 2.49).



Esquema 2.49: Síntesis de los compuestos 102-104.

Por último, se procedió a la hidrólisis selectiva de los acetilos frente a las ftalimidas, sin embargo, y a pesar de los numerosos ensayos realizados, no se consiguió un método eficaz para llevar a cabo esta transformación (Tabla 2.14). Los análisis de los crudos de reacción, realizados por espectrometría de masas, indicaban la presencia del producto final, pero mayoritariamente se había producido una hidrólisis parcial de los grupos ftalimido. Este resultado se debe, probablemente, a que los acetilos se encuentran dirigidos hacia el interior de la cavidad siendo menos accesibles a los reactivos utilizados.

Tabla 2.14: Condiciones de reacción probadas para la hidrólisis de 104.

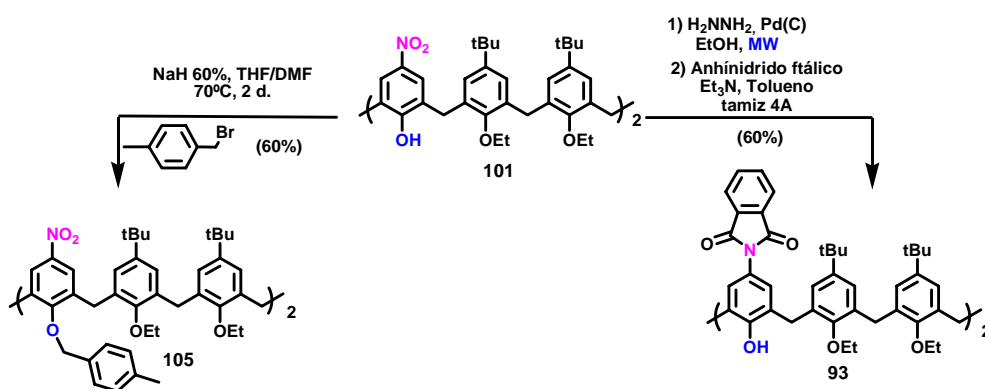
Medio Ácido	Medio Básico
Amberlyst 15, MeOH, Δ .	KOH (2 equiv), EtOH/H ₂ O, Δ
Amberlyst 15, MeOH/DCM, Δ .	¹⁾ KOH (2 equiv), EtOH, Δ ; ²⁾ Tolueno, Et ₃ N, tamiz
H ₂ SO ₄ con., dioxano, Δ , (Mw)	¹⁾ KOH (4 equiv), dioxano/H ₂ O, t.a.; ²⁾ tolueno, Et ₃ N, tamiz
HCl dil.(1N, 3N), dioxano, Δ , (Mw)	NaOH (2 equiv), MeOH/DMF, t.a. y Δ
Acetona, HCl dil.(1N y 3N), Δ .	NaBO ₃ (2 equiv), MeOH/THF, t.a.
Cl ₂ SO (exc.), MeOH/Dioxano, Δ .	Cs ₂ CO ₃ (4 equiv), THF/H ₂ O, Δ .
H ₃ PO ₃ 85%, Tolueno, Δ .	K ₂ CO ₃ (4 equiv), THF/H ₂ O, Δ .

Ante estos resultados se propusieron dos rutas alternativas que fueron abordadas en paralelo:

- Protección de los fenoles con grupos funcionales que no impliquen hidrólisis ácida o básica, como por ejemplo un bencilo.

- Realizar la reducción directamente sobre el nitrofenol **101** evitando las etapas de protección y desprotección.

La *O*-alquilación de **101** se realizó con bromuro de *p*-metilbencilo e hidruro sódico dando lugar a **105** con un rendimiento del 60% (Esquema 2.50). Paralelamente, se probó la reducción de **101**, con $\text{SnCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ seguida de tratamiento con NaBH_4 , en $\text{AcOEt}/t\text{BuOH}$, o con hidrazina $\text{Pd}(\text{C})$ en EtOH, durante largos periodos de reacción, observando en ambos casos mezclas complejas en las que el producto de reducción era minoritario, probablemente debido a la fácil oxidación de los aminofenoles. Este resultado indica que la amina debe ser protegida inmediatamente, por tanto, era preciso encontrar un método de reducción rápido y cuantitativo que permitiese proteger a las aminas sin purificación previa.



Esquema 2.50: Rutas alternativas para la obtención de **93**.

Después de numerosos ensayos en los que se varió el reductor, la temperatura y el disolvente, se encontró que cuando la reducción se llevaba a cabo utilizando hidrazina y $\text{Pd}(\text{C})$, en un microondas de síntesis a 130°C y alcanzando presiones de hasta 6 bares, se obtenía cuantitativamente la diamina deseada, la cuál fue tratada inmediatamente con anhídrido ftálico en presencia de trietilamina para dar lugar a **93** con un rendimiento del 60% (Esquema 2.50).

Se determinó por difracción de rayos-X la estructura cristalina de **93**, demostrando que se encontraba en una conformación 1,2,3-*alternada* dirigiendo los fenoles hacia el interior de la cavidad (Figura 2.84). Este resultado sugiere que pueden existir dificultades en la *O*-alquilación de dichas posiciones, de hecho, en

la bibliografía no se encuentra descrito ningún ejemplo de este tipo de reacción sobre sustratos similares; no obstante se esperaba que la mayor reactividad del espaciador **47**, debido a la presencia del grupo nitro en posición 5, favoreciera la reacción.

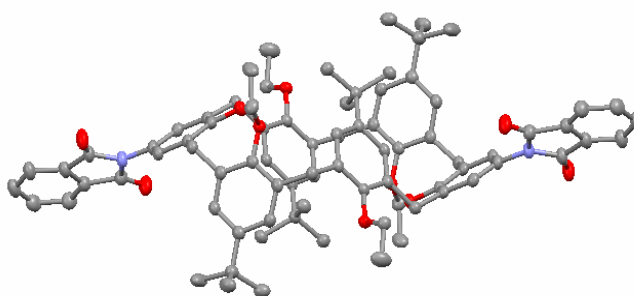
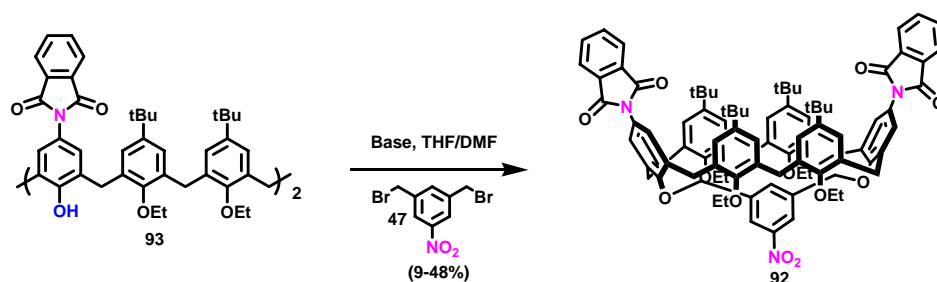


Figura 2.84: Estructura de rayos-X del compuesto 93.

En primer lugar, se probaron las condiciones puestas a punto en los apartados anteriores para el dendrón **20**, obteniéndose mezclas complejas que no pudieron separarse, aunque se detectó, por MALDI-TOF, el ión molecular correspondiente al producto final (Esquema 2.51. Tabla 2.15, entrada 1). Se variaron las condiciones de reacción (base, dilución, temperatura y tiempo), sin que se lograsen mejores resultados. Por último, se decidió utilizar la técnica de microondas, aunque fue necesario llevar a cabo la reacción catorce veces hasta encontrar las mejores condiciones. Cuando se empleó hidruro sódico como base en THF/DMF (9:1) a 130°C durante 30 min de irradiación, se obtuvo **92** con un 48% de rendimiento (Tabla 2.15, entrada 13).¹⁰⁷ Cuando se intentó escalar la reacción, los rendimientos bajaron considerablemente, debido a que era necesario emplear recipientes más grandes en el aparato de microondas, lo que modifica las condiciones de irradiación en el seno de la disolución (Esquema 2.51. Tabla 2.15, entrada 15). Por tanto, se repitió la reacción en las condiciones encontradas previamente, tantas veces como fue necesario hasta disponer de una cantidad adecuada de **92** para proseguir la síntesis.

¹⁰⁷ Debido al número de reacciones que hubo que realizar los ensayos se hicieron con 10-15 mg de **93**.



Esquema 2.51: O-Alquilación del compuesto 93.

Tabla 2.15: Condiciones de O-alquilación del compuesto 105.

	Base	Condiciones ¹⁰⁷	T	[105] ^a	Productos
1 ^b	NaH, 6,25 equiv	t.a.	18 h	10 ⁻² M	mezcla, Maldi: 92
2 ^b	NaH, 4 equiv	50°C	2 d	10 ⁻² M	polímero
3 ^c	NaH, 4 equiv	60°C	1 d	5 x 10 ⁻⁴ M	mezcla compleja
4 ^b	KMe ₃ SiO, 4 equiv	t.a	2 d	10 ⁻² M	polímero
5	KMe ₃ SiO, 4 equiv	MW, 110°C	10 min	10 ⁻² M	93 y polímero
6 ^b	K ₂ CO ₃ , 4 equiv	50°C	2 d	10 ⁻² M	93 y polímero
7	K ₂ CO ₃ , 4 equiv	MW, 120°C	30 min	10 ⁻² M	93 ; Maldi 92
8	NaH, 4 equiv	MW, 110°C	10 min	10 ⁻² M	mezclas, 92 (12%)
9	NaH, 4 equiv	MW, 120°C	10 min	5 x 10 ⁻³ M	93
10	NaH, 4 equiv	MW, 120°C	30 min	10 ⁻² M	93 , polímero, 92 (18%)
11	NaH, 4 equiv	MW, 130°C	40 min	10 ⁻² M	mezclas, 92 (9%)
12	NaH, 4 equiv	MW, 120°C	50 min	10 ⁻² M	mezclas, 92 (20%)
13	NaH, 4 equiv	MW, 130°C	30 min	5 x 10 ⁻³ M	92 (48%)
14 ^d	NaH, 4 equiv	MW, 180°C	30 min	5 x 10 ⁻³ M	93 , Mezclas
15	NaH, 4 equiv	MW, 130°C	1.5 h	5 x 10 ⁻³ M	93 , 92 (27%)
16 ^e	NaH, 4 equiv	MW, 130°C	1.5 h	5 x 10 ⁻³ M	93 , 92 (21%)

^a) El disolvente empleado fue THF/DMF (9:1). ^b) La adición del alquilante fue lenta, gota a gota. ^c) La adición del alquilante se realizó a 5 µl/min con un precursor. ^d) Esta reacción fue realizada en DMF. ^e) Fue necesario emplear un recipiente más grande en el microondas.

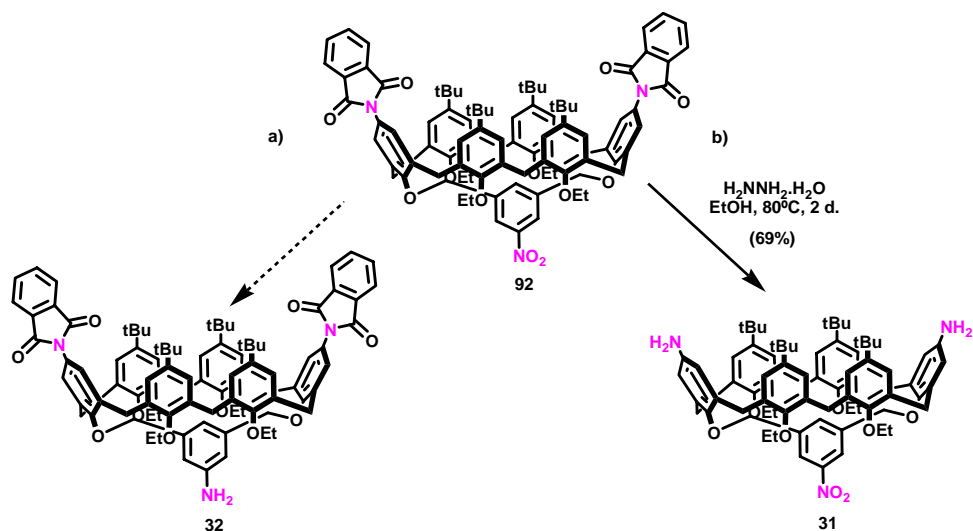
El análisis conformacional de **92** se realizó por espectroscopia de RMN mono- y bidimensional. El espectro de ¹H-RMN, indica que este compuesto presenta dos planos de simetría, lo que está de acuerdo con una conformación *cono* o con una *1,4-alternada*. No obstante, el espectro de ¹³C RMN [δ (ArCH₂Ar) = 30.2 y 29.7 ppm] y los experimentos ROESY realizados demuestran que **92** se encuentra en conformación *cono* (Anexo I).

Síntesis del dendrón 33 necesario para la síntesis convergente de la segunda generación

Una vez obtenido el compuesto **92** se abrían dos nuevas posibilidades (Esquema 2.52):

- Reducción del grupo nitro ubicado en el espaciador, para dar lugar al compuesto **32**, lo que permite desarrollar síntesis convergentes o divergentes de los dendrímeros.
- Desprotección de los dos grupos ftalimido liberando las aminas ubicadas en el cerco superior para obtener **31**, facilitando el crecimiento del dendrón (síntesis convergente). El grupo nitro puede permanecer hasta que el dendrón final se acople al núcleo.

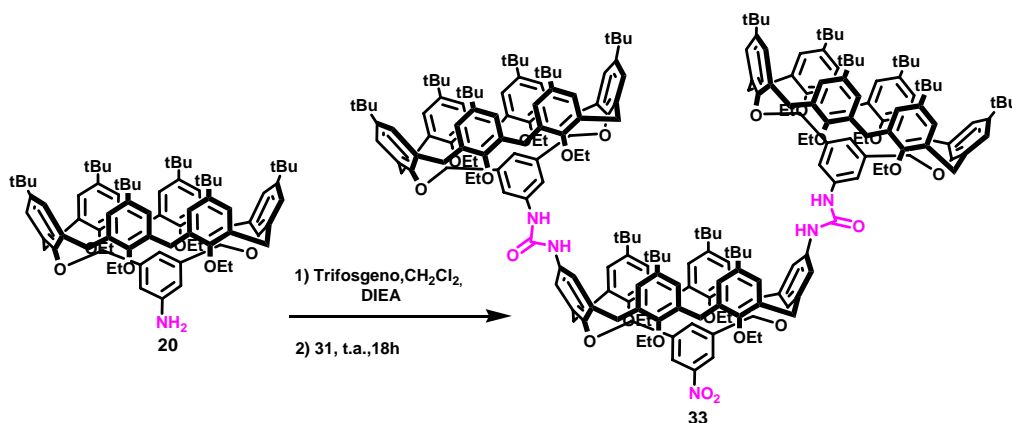
Dadas las características estructurales de las unidades empleadas, el siguiente objetivo consistió en sintetizar los dendrones que permitan acceder a la segunda generación mediante una síntesis convergente. Este hecho unido a que la cantidad disponible de **92** no permitía, por el momento, llevar a cabo las dos vías mencionadas, hizo que se estudiara la segunda opción, que abre la ruta de anclaje por el cerco superior del calix[6]areno no explorada hasta ahora.



Esquema 2.52: Posibles rutas sintéticas a partir del dendrón de segunda generación **92**.

En primer lugar era necesario desproteger los grupos amino. Cuando **92** se trató con hidrazina a reflujo de EtOH durante dos días se obtuvo **31** con un 69% de rendimiento (Esquema 2.52).

Una vez preparado **31** y con el fin de determinar si era factible la formación de la urea, el acoplamiento se probó con el dendrón **20** sintetizado anteriormente. La reacción se llevó a cabo en las condiciones previamente establecidas en la preparación de los dendrímeros G1, obteniéndose un crudo de reacción del que se recuperó parte del producto de partida, detectándose por espectrometría de masas el ión molecular del producto final **33** (Esquema 2.53. Figura 2.85).



Esquema 2.53: Acoplamiento tipo urea entre la diamina **31** y la amina **20**.

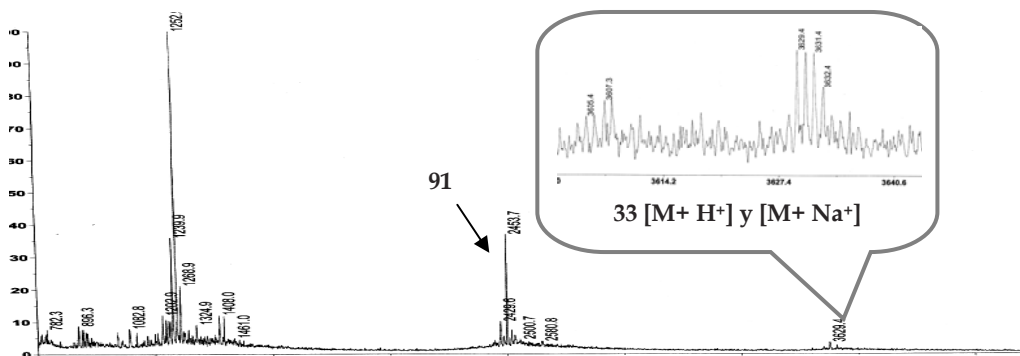


Figura 2.85: Fragmento del espectro de masas del crudo de reacción de **33**.

Esta reacción sólo se ha ensayado una vez y se ha detectado la formación del producto deseado. Dadas las peculiaridades de estos compuestos no nos cabe duda de que en un futuro se encontrarán las condiciones experimentales adecuadas para lograr el acoplamiento con el dendrón debidamente funcionalizado.

CAPÍTULO 2

Síntesis y estudio de estructuras dendriméricas basadas en calixarenos

2.4 Conclusiones

- Se han sintetizado y estudiado conformacionalmente una serie de A,D-*m*-xililendioxicalex[6]arenos (**14-19**, **20**, **55-57** y **60**) que han permitido seleccionar como dendrones de primera generación a los compuestos **20**, **56** y **60**. Este último aunque no se ha empleado en la síntesis de dendrímeros abre una nueva línea, todavía no estudiada, para diseñar y obtener este tipo de compuestos, constituidos por calixarenos, mediante coordinación metálica. Por otro lado, se ha explorado una ruta para la preparación de dendrones con espaciadores alargados cuyo precursor es el compuesto **61**.
- Se han obtenido los dendrímeros de primera generación **70** y **76** por aminación reductora. Sin embargo, estos compuestos no cumplen los requisitos necesarios para actuar como receptores al mostrar una estructura abierta y con demasiados grados de libertad.
- Se han preparado los azodendrímeros de primera generación **27**, **28**, **83**, **84**, y **85**, así como sus modelos sencillos (**78**, **86-90**). Se han estudiado sus propiedades configuracionales, conformacionales y fotocrómicas.
- Los estudios cinéticos de fotoisomerización, realizados para los azocompuestos anteriores por ¹H-RMN y UV-Vis, han permitido calcular las constantes de velocidad del proceso PSS *cis*→*trans* mediante los mecanismos térmico y fotoinducido, demostrando que este último es dos órdenes de magnitud más rápido que el térmico en todos los casos evaluados. Por otro lado, se ha comprobado que la unidad de calixareno no afecta a la fotoisomerización, y que el proceso se puede considerar de primer orden incluso para aquellos azodendrímeros que presentan más de un grupo fotoisomerizable. Se ha cuantificado, por ¹H-RMN y por UV-Vis, el porcentaje de la transformación *trans*→PSS *cis* y PSS *cis*→*trans* en diferentes disolventes, demostrando que la fotoisomerización de los endoreceptores dendriméricos, mediante un mecanismo fotoinducido, es reversible cuando se lleva a cabo en disolventes clorados (CH₂Cl₂ o CHCl₃).

- Se han estudiado las propiedades como endoreceptores de **83** y **84**, comprobándose que los azodendrimeros G1 son capaces de aislar el espacio interior del entorno que les rodea, aunque la fotoisomerización provoca tales variaciones estructurales que probablemente den lugar a cambios de conformación u ocupación del espacio interior, que impiden el reconocimiento de los sustratos probados.
- Se han sintetizado los dendrimeros de primera generación **29** y **30** mediante la formación de ureas. Estos compuestos son los primeros endoreceptores dendriméricos descritos formados por calixarenos dotados con grupos funcionales capaces de formar enlaces de hidrógeno en su interior, sin posibilidad de auto-asociación. Se ha demostrado que el compuesto **30** es un excelente receptor para sustratos plano cuadrados como el escuarato, con una constante de asociación medida por ITC del orden de 10^5 M^{-1} .
- Se ha desarrollado por primera vez una ruta sintética para obtener calix[6]arenos difuncionalizados tanto en las posiciones *para* como en las fenólicas de dos anillos enfrentados (A, D). Este método ha permitido preparar los compuestos **31** y **33** que son las unidades (BC) adecuadas para sintetizar, mediante enlaces de tipo urea, dendrimeros de generaciones superiores.

CAPÍTULO 3

Parte experimental

Procedimientos y equipamientos generales

Análisis: Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Gallenkamp en tubos abiertos. Los espectros de ^1H -RMN y ^{13}C -NMR se realizaron en espectrómetros Bruker AC-200 (^1H -200 MHz), AC-300 (^1H -300 MHz), y AC-500 (^1H -500 MHz), en los disolventes indicados en cada caso. Los desplazamientos químicos se expresan en partes por millón (ppm, δ) referidos al pico residual del disolvente. Los espectros de masas se registraron en un cromatógrafo Reflex para la ionización MALDI-TOF y un aparato LCMS Hewlett Packard 1100 (analizador de cuadrupolo, 3000 uma) para la ionización ESI⁺. Los datos se expresan en unidades m/z y los valores entre paréntesis corresponden a las intensidades relativas de los diferentes iones respecto al pico base. Los análisis elementales se realizaron en un analizador LECO CHNS-932 y se expresan en tantos por ciento. La determinación de las estructuras de rayos-X se realizaron en un difractómetro Bruker-Nonius equipado con un detector de área APPEX 2 4K CCD, un ánodo de rotación FR591 con radiación MoK α , un monocromador Montel mirrors y un dispositivo de baja temperatura Kryoflex (T = 173 K). Programas usados: adquisición de datos Apex2 V. 1.0-22 (Bruker-Nonius 2004), reducción de datos Saint + Version 6.22 (Bruker-Nonius 2001) y la corrección de la absorción SADABS V. 2.10 (2003). La resolución y refinamiento de las estructuras cristalinas fue realizada usando métodos directos del SHELXTL Versión 6.10 (Sheldrick, 2000) y con el programa Multipol Refinement XD 4.1. Las valoraciones de ITC fueron registradas en un Microcal VP-ITC (Rango de temperatura 2 a 80 °C).

Fotoquímica: Se realizó empleando una lámpara de 365 nm de 8 W o en un reactor fotoquímico Rayonet RPR-200 con lámparas de 350 nm y reactores refrigerados de 10 y 150 ml de capacidad. Los tubos de RMN empleados para estos ensayos fueron de cuarzo.

Cromatografía: Para la cromatografía en capa fina (CCF) se utilizaron cromatofolios Alugram Sil G/UV254 (Macherey-Nagel), Merck RP-18 F254 (fase reversa), usando como agentes de revelado luz ultravioleta, ácido fosfomolibdico (en EtOH

o en $\text{Ce}_2(\text{SO}_4)_3/\text{H}_2\text{SO}_4$ c.c./ H_2O), verde de bromocresol, ninhidrina y ácido sulfúrico al 50% en EtOH. Para la cromatografía en capa fina preparativa se empleó DC-Fertigplatten SIL G-200 UV₂₅₄. Para la cromatografía en columna se utilizó gel de sílice SDS (Chromagel 60 AC.C, 40-60 μm , Chromagel 60 AC.C, 70-200 μm) y Scharlab (ASTM 60, 40-60 μm), siguiendo el procedimiento descrito por W. C. Still;¹ también se usaron cartuchos de relleno Bond Elut (Varian) como soportes para las columnas de gel de sílice a presión. Los análisis realizados por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) se llevaron a cabo con un aparato Agilent Technologies Serie 1100, equipado con detectores de UV-Vis, fluorescencia. Para la cromatografía de exclusión por tamaño (GPC) preparativa se empleó el Kit de relleno de columna para GPC Bio-beads SX-1. Los espectros de UV-Vis fueron registrados en un espectrometro Hewlett Packart 8453 y Shimadzu UV-1700. Los espectros de fluorescencia fueron llevados a cabo en un espectrofotómetro de luminiscencia Perkin-Elmer LS50B.

Convenios: Se ha empleado notación inglesa para la separación de decimales (puntos en lugar de comas). Para la asignación de las señales de RMN se usó el siguiente acrónimo: Ar (Aromático), ftal (ftalimida), *m*-xililenil [1,3-fenilenbis(metilenoxi)], *o*-xililenil [1,2-fenilenbis(metilenoxi)].

Nomenclatura: Los derivados de calix[6]- y calix[4]arenos se nombrarán según la siguiente numeración (Figura 3.1):

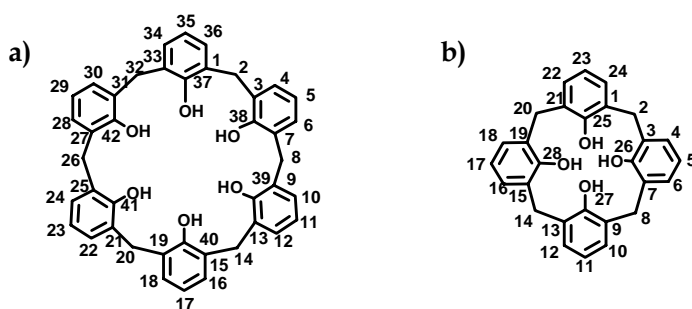


Figura 3.1: Esquema representativo de la numeración de a) calix[6]areno y b) calix[4]areno.

¹ Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A. J. *Org. Chem.* **1978**, 43, 2923.

Síntesis y caracterización de productos

Todos los reactivos comerciales (Acros, Aldrich, Fluka, NovaBiochem, Panreac) se emplearon sin purificación adicional. Los disolventes utilizados se secaron y destilaron de acuerdo a los métodos convencionales,² excepto el THF utilizado en reacciones de hidrogenación catalítica, que fue purificado por destilación sin ningún procedimiento de secado adicional.

Las reacciones activadas por radiación de microondas fueron llevadas a cabo en un microndas de síntesis Discove S-Class con reactores de 4, 10 y 35 ml, empleando refrigeración con nitrógeno. Las reacciones activadas mediante ultrasonidos se realizaron en un baño sonicador-calefactor Selecta "Ultrasons-H" (40 kHz).

Los siguientes productos se sintetizaron según los métodos descritos en la bibliografía:

25,26,27,28-tetrahidroxicalix[4]areno (1),³ 5,11,17,23-tetraformil-25,26,27,28-tetrapropiloxicalix[4]areno (cono) (2),⁴ 5,11,17,23-tetraformil-25,26,27,28-tetrapropiloxicalix[4]areno (1,3-alternada) (3),⁵ ácido 25,26,27,28-tetrapropiloxicalix[4]areno-5,11,17,23-tetracarboxílico (4),⁶ 5,11,17,23-tetraamino-25,26,27,28-tetrapropiloxicalix[4]areno (5),⁷ 25,27-dihidroxí-26,28-dipropiloxicalix[4]areno (6),⁸ 11,23-diformil-25,27-dihidroxí-26,28-dipropiloxicalix[4]areno (7),⁸ ácido 25,26,27,28-tetrapropiloxicalix[4]areno-5,17-

² Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F.; Perrin, D. R. "Purification of Laboratory Chemicals" 2ª Ed.; Pergamon Press, Oxford 1980.

³ Gutsche, C. D.; Levine, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 2652.

⁴ Dondoni, A.; Marra, A.; Schermann, M. C.; Casnati, A.; Sansone, F.; Ungaro, R. *Chem. Eur. J.* **1997**, 3, 1774.

⁵ Lhoták, P.; Shinkai, S. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 645.

⁶ Sansone, F.; Barbosa, S.; Casnati, A.; Fabbi, M.; Pochini, A.; Ugozzoli, F.; Ungaro, R. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 897.

⁷ van Wageningen, A. M. A.; Snip, E.; Verboom, W.; Reinhoudt, D. N.; Boerrieter, H. *Liebigs Ann./Recueil* **1997**, 2235

⁸ Arduini, A.; Fanni, S.; Manfredi, G.; Pochini, A.; Ungaro, R.; Sicuri, A. R.; Ugozzoli, F. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 1454.

dicarboxílico (8),⁸ 5,17-diamino-11,23-di-*terc*-butil-25,26,27,28-tetrapropiloxicalix[4]areno (9),⁹ 5,17,29-tri-*terc*-butil-37,39,41-trihidroxio-38,40,42-trimetiloxicalix[6]areno (10),^{10c} 5,11,17,23,29,35-hexa-*terc*-butil-37,38,40,41-tetrahidroxio-39,42-(*m*-xililendioxi)calix[6]areno (11),¹¹ 5,11,17,23,29,35-hexa-*terc*-butil-37,38,40,41-tetrametiloxio-39,42-(*m*-xililendioxi)calix[6]areno (12),¹¹ 5,11,17,23,29,35-hexa-*terc*-butil-37,38,40,41-tetraetiloxio-39,42-(*m*-xililendioxi)calix[6]areno (13),¹² 5,11,17,23,29,35-hexa-*terc*-butil-37,38,39,40,41,42-hexahidroxicalix[6]areno (34),¹³ 25,26,27,28-tetrapropiloxicalix[4]areno (*cono*) (35),¹⁴ 25,26,27,28-tetrapropiloxicalix[4]areno (1,3-*alernada*) (36),¹⁵ 5,11,17,23-tetra-*terc*-butil-25,26,27,28-tetrapropiloxicalix[4]areno (37),¹⁶ 5,11,17,23-tetranitro-25,26,27,28-tetrapropiloxicalix[4]areno (38),¹⁷ ácido 25,27-dihidroxio-26,28-dipropiloxicalix[4]areno-11,23-dicarboxílico (39),⁸ 5,11,17,23-tetra-*terc*-butil-26,28-dihidroxio-25,27-dipropiloxicalix[4]areno (40),¹⁸ 5,17-di-*terc*-butil-11,23-dinitro-25,27-dihidroxio-26,28-dipropiloxicalix[4]areno (41),¹⁷ 5,17-di-*terc*-butil-11,23-dinitro-25,26,27,28-tetrapropiloxicalix[4]areno (42),¹⁷ 5,11,17,23,29,35-hexa-*terc*-butil-37,39,41-trihidroxio-38,40,42-trimetiloxicalix[6]areno (43),^{10a,b} 2,3-bis(bromometil)naftaleno (44),¹⁹ 3,5-bis(bromometil)benzoato de metilo (48),²⁰ 5-

⁹ Timmerman, P.; Vreekamp, R. H.; Hulst, R.; Verboom, W.; Reinhoudt, D. N.; Rissanen, K.; Udachin, K. A.; Ripmeester, J. *Chem. Eur. J.* **1997**, 3, 1823.

¹⁰ a) Casnati, A.; Minari, P.; Pochini, A.; Ungaro, R. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 1413. b) Janssen, R. G.; Verboom, W.; Reinhoudt, D. N.; Casnati, A.; Freriks, M.; Pochini, A.; Ugozzoli, F.; Ungaro, R.; Nieto, P. M.; Carramolino, M.; Cuevas, F.; Prados, P.; de Mendoza, J. *Synthesis* **1993**, 380. c) Takeshita, M.; Nishio, S.; Shinkai, S. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 4032.

¹¹ Otsuka, H.; Araki, K.; Shinkai, S. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 1542.

¹² Akine, S.; Goto, K.; Kawashima, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2001**, 74, 2167.

¹³ Gutsche, C. D. *Org. Synt.* **1989**, 68, 238.

¹⁴ Ikeda, A.; Nagasaki, T.; Araki, K.; Shinkai, S. *Tetrahedron* **1992**, 48, 1059.

¹⁵ Verboom, W.; Datta, S.; Asfari, Z.; Harkema, S.; Reinhoudt, D. N. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 5394.

¹⁶ Iwamoto, K.; Araki, K.; Shinkai, S. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 4955.

¹⁷ Verboom, W.; Durie, A.; Egberink, R. J. M.; Safari, Z.; Reinhoudt, D. N. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 1313.

¹⁸ Iwamoto, K.; Shinkai, S. *Tetrahedron* **1991**, 47, 4325.

¹⁹ Lecoq, J.; Buu-Hoï, N_G. P_H. *J. Chem. Soc.* **1946**, 830.

²⁰ a) Markovac, A.; La Montagne, M. P. *J. Med. Chem.* **1980**, 23, 1198. b) Liu, P.; Chen, Y.; Deng, J.; Tu, Y. *Synthesis* **2001**, 14, 2078.

bromoxililen- α,α' -diol (51),²¹ 5,11,17,23,29,35-hexa-*terc*-butil-37,38,40,41-tetrahidroxi-39,42-[5-bromo-1,3-fenilenbis(metilenoxi)]calix[6]areno (53),²² 3,5-bis(hidroximetil)piridina (58),²³ 3,5-bis(bromometil)piridina (59),^{23b} 4-nitrofenil acetileno (63),²⁴ 4-nitrofenil (trimetilsilil)acetileno (65),²⁴ 5,11,17,23-tetraformil-25,26,27,28-tetrahidroxicalix[4]areno (71),²⁵ (\pm) 2,7,12-tris(4-formil-fenoxi)-3,8,13-trimetoxi-10,15-dihidro-5H-tribenzo[a,d,g]-ciclononano (72),²⁶ (4-aliloxi-3-metoxi fenil) metanol (73),²⁷ (i)-2,7,12-trihidroxi-3,8,13-trimetoxi-10,15-dihidro-5H-tribenzo[a,d,g]-ciclononano (74),²⁷ 5,11,17,23,29,35-hexa-*terc*-butil-37,38,40,41-tetrahidroxi-39,42-(4-metilbenciloxi)calix[6]areno (96),²⁸ dicloruro de bistrifenilfosfina paladio (II),²⁹ yoduro de 4-metil-N-metilpiridinio,³⁰ yoduro de 4-*terc*-butil-N-metilpiridinio.³¹

Procedimiento general para la tetra-O-alkilación de A,D-*m*-xililendioxicalex[6]arenos con agentes alkilantes monofuncionalizados

Procedimiento A: Se calienta a 70°C, bajo atmósfera de argón, durante 30 min, una mezcla del A,D-*m*-xililendioxicalex[6]areno correspondiente (1 equiv), e NaH

²¹ LoyKulnant, S.; Yamashiro, M.; Hirao, A. *Macromol. Chem. Phys.* **2001**, 202, 1791.

²² Saiki, T.; Akine, S.; Goto, K.; Tokitoh, N.; Kawashima, T.; Okazaki, R. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2000**, 73, 1893.

²³ a) Momenteau, M.; Mispelter, J.; Looock, B.; Lhoste, J-M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1985**, 61. b) Fuller, A-M.; Leigh, D.A.; Lusby, P. J.; Oswald. I. D. H.; Parsons, S. Walker, D.B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 3914.

²⁴ Takahashi, S.; Kuroyam, Y.; Sonogashira, K.; Hagihara, N. *Synthesis* **1980**, 627

²⁵ Casnati, A.; Sartori, A.; Pirondini, L.; Bonetti, F.; Pelizzi, N.; Sansone, F.; Ugozzoli, F.; Ungaro, R. *Supramol. Chem.* **2006**, 18, 199.

²⁶ Arduini, A.; Calzavacca, F.; Demuru, D.; Pochini, A.; Secchi, A. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 1386.

²⁷ Canceill, J.; Collet, A.; Gottarelli, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 5997.

²⁸ Kanamathareddy, S.; Gutsche, C. D. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 3160.

²⁹ Herrmann, W. A.; Salzer, A. Eds. *"Synthetic Methods of Organometallic and Inorganic Chemistry"*, Thieme, New York **1996**, vol. 1.

³⁰ Zhang, W.; Hua, J.; Shao, P.; Ren, P.; Jingui, Z.; Zhang, Y.; Lu, Z.; Hu, H.; Zhang, D. *Chem. Lett.* **2003**, 32, 386.

³¹ Fujii, T.; Ohba, M.; Hiraga, T. *Heterocycles* **1981**, 16, 1197.

(suspensión en aceite mineral al 60%) (2 equiv/OH) en DMF anhidra (10^{-2} M). A continuación se adiciona el reactivo alquilante correspondiente (1.2 equiv/OH) y la mezcla de reacción se calienta a 70°C durante 2-3 d. Transcurrido ese tiempo, se adiciona NH_4OH 30% y se deja agitando a temperatura ambiente 30 min. Se elimina el disolvente a presión reducida, y el residuo obtenido se reparte entre CHCl_3 y HCl 1N. La fase orgánica se lava con una disolución saturada de cloruro sódico y con agua. Se seca (MgSO_4), se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo obtenido se tritura en MeOH y se recrystaliza en $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$.

Procedimiento B: Se calienta a 70°C, bajo atmósfera de argón, durante 30 min, una mezcla del A,D-*m*-xililendioxicalex[6]areno correspondiente (1 equiv), y Cs_2CO_3 (3 equiv/OH) en DMF anhidra (2×10^{-2} M). A continuación se adiciona el reactivo alquilante correspondiente (1.5 equiv/OH) y la mezcla de reacción se calienta a 70°C durante 2-3 d. Transcurrido ese tiempo, se adiciona NH_4OH 30% y se deja agitando a temperatura ambiente. Finalmente se sigue el mismo tratamiento que en el *procedimiento A*.

37,38,40,41-Tetraaliloxi-5,11,17,23,29,35-hexa-*terc*-butil-39,42-(*m*-xililendioxi) calix[6]areno (14)

Se sintetiza siguiendo los *procedimientos A* y *B* a partir del A,D-*m*-xililendioxicalex[6]areno **11** (0.1 g, 0.0929 mmol), e NaH (suspensión en aceite mineral al 60%) (59.5 mg, 0.744 mmol, *procedimiento A*) o Cs_2CO_3 (363.5 mg, 1.115 mmol, *procedimiento B*), y bromuro de alilo (0.064 ml, 0.409 mmol, *procedimiento A*; 0.048 ml, 0.558 mmol, *procedimiento B*), en THF (10 ml) y DMF (5 ml) respectivamente, con un tiempo de reacción de 2 días en ambos casos. Tras el tratamiento correspondiente, el sólido se purifica por recrystalización en $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ obteniéndose **14** como un sólido blanco (74.6 mg, 64%, *procedimiento A*; 63.0 mg, 55%, *procedimiento B*).

P.f. >190°C desc.

^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3 , 298 K) δ : 7.33 (s, 4H, ArH), 7.18 (s, 3H, ArH), 6.87 (d, 4H, ArH, $J = 2.2$ Hz), 6.82 (d, 4H, ArH, $J = 1.9$ Hz), 5.73 (m, 4H, -CH=), 5.50 (s, 1H, $\text{ArH}_{\text{xililenil}}$), 5.15 (dd, 4H, $\text{CH}_2=$, $J = 17.3$ Hz, $J = 1.8$ Hz), 5.02 (dd, 4H, $\text{CH}_2=$, $J = 10.4$

Hz, $J = 1.9$ Hz), 4.43 (d, 4H, ArCH₂Ar, $J = 15.4$ Hz), 4.34 (d, 2H, ArCH₂Ar, $J = 14.2$ Hz), 4.24 (s, 4H, ArOCH₂*m*-xililenil), 4.13 (dd, ArOCH₂-CH=, $J = 13.2$ Hz, $J = 5.0$ Hz), 3.99 (dd, ArOCH₂-CH=, $J = 13.2$ Hz, $J = 5.0$ Hz), 3.43 (d, 4H, ArCH₂Ar, $J = 15.4$ Hz), 3.25 (d, 2H, ArCH₂Ar, $J = 14.2$ Hz), 1.43 [s, 18H, C(CH₃)₃], 0.92 [s, 36H, C(CH₃)₃].

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 298 K) δ : 152.8, 152.0, 146.0, 145.3, 142.3, 138.3 (ArC), 133.4, 132.9, 132.7, 128.1, 127.9, 126.7, 125.0, 124.3, 122.8, 121.7 (ArCH), 115.6 (CH₂=), 74.0 (ArOCH₂CH=), 71.8 (ArOCH₂*m*-xililenil), 34.3, 34.1 [C(CH₃)₃], 31.7, 31.3 [C(CH₃)₃], 30.4, 28.8 (ArCH₂Ar).

EM (MALDI-TOF) m/z : 1257.8 ([M+Na]⁺, 100%), 1187.0 ([M-tBu+Na]⁺, 25%).

Análisis elemental

Calculado para C₈₆ H₁₀₆ O₆ · ½(CHCl₃·H₂O) C 79.64; H 8.31

Hallado C 79.80; H 8.75

5,11,17,23,29,35-Hexa-*terc*-butil-37,38,40,41-tetrapropiloxi-39,42-(*m*-xililendioxi) calix[6]areno (15)

Se sintetiza según el *procedimiento A*, a partir de **11** (0.2 g, 0.186 mmol), NaH (suspensión en aceite mineral al 60%) (59.5 mg, 1.487 mmol), DMF (20.0 ml) y yoduro de propilo (0.082 ml, 0.837 mmol), obteniéndose **5** como un sólido blanco tras varias trituras en CHCl₃/MeOH (166.8 mg, 71%)

P.f. 280-285°C

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃, 298 K) δ : 7.35 (s, 4H, ArH), 7.1 (s, 3H, ArH), 6.89 (s, 4H, ArH), 6.82 (s, 4H, ArH), 5.31 (s, 1H, ArH_{*xililenil*}), 4.51 (d, 4H, ArCH₂Ar, $J = 15.4$ Hz), 4.37 (d, 2H, ArCH₂Ar, $J = 14.2$ Hz), 4.20 (s, 4H, ArOCH₂*m*-xililenil), 3.51 (m, 4H, ArOCH₂CH₂CH₃), 3.45 (m, 4H, ArOCH₂CH₂CH₃), 3.42 (d, 4H, ArCH₂Ar, $J = 15.4$ Hz), 3.24 (d, 2H, ArCH₂Ar, $J = 14.2$ Hz), 1.57 (m, 4H, ArOCH₂CH₂CH₃), 1.45 [s, 18H, C(CH₃)₃], 1.43 (m, 4H, ArOCH₂CH₂CH₃), 0.92 [s, 36H, C(CH₃)₃], 0.84 (t, 12H, ArOCH₂CH₂CH₃, $J = 7.6$ Hz).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 298 K) δ : 152.8, 152.2, 145.8, 144.9, 138.2, 133.5, 132.8 (ArC), 128.0, 136.5, 125.0, 124.1, 122.5, 122.1 (ArCH), 74.7 (OCH₂CH₂CH₃), 71.7

(ArOCH_{2m-xililenil}), 34.27, 34.0 [C(CH₃)], 31.7, 31.2 [C(CH₃)], 30.2, 28.4 (ArCH₂Ar), 23.3 (ArOCH₂CH₂CH₃), 10.5 (ArOCH₂CH₂CH₃).

EM (MALDI-TOF) *m/z*: 1265.8 ([M+Na]⁺, 100%).

Análisis elemental

Calculado para C₈₆ H₁₁₄ O₆ · ½CHCl₃ C 79.70; H 8.85

Hallado C 80.09; H 9.02

Procedimiento general para la tetra-O-alquilación de A,D-*m*-xililendioxicalex[6]arenos con agentes alquilantes difuncionalizados

Procedimiento C: Se calienta a 70°C, bajo atmósfera de argón, una mezcla de **11** (1 equiv) e NaH (suspensión en aceite mineral al 60%) (2 equiv/OH) en DMF anhidra (5.5 × 10⁻³M). Mientras sube la temperatura se adiciona lentamente una disolución previamente preparada del agente alquilante difuncionalizado correspondiente (1.05 equiv/OH) en DMF anhidra (0.1 M). La mezcla de reacción se calienta a 70°C durante 2-3 d. Transcurrido ese tiempo, se adiciona NH₄OH 30% y se deja agitando a temperatura ambiente 30 min. Se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo obtenido se reparte entre CHCl₃ y HCl 1N. La fase orgánica se lava con una disolución saturada de cloruro sódico y con agua. Se seca (MgSO₄), se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo obtenido se tritura en CHCl₃/MeOH y se purifica por cromatografía en columna.

5,11,17,23,29,35-Hexa-terc-butil-39,42-(*m*-xililendioxi)-37,38;40,41-bis(*o*-xililendioxi)calix[6]areno (16)

Se sintetiza a partir de **11** (0.2 g, 0.186 mmol), NaH (suspensión en aceite mineral al 60%) (59.5 mg, 1.478 mmol), DMF (36.2 ml) y α,α'-dibromo-*o*-xilileno (0.108 mg, 0.409 mmol), según el *procedimiento C* descrito anteriormente. Se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (Hexano/CHCl₃, 4:6), obteniéndose **6** como un sólido blanco. (116.7 mg, 49%).

P.f. > 230°C desc.

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃, 298 K) δ : 7.38 (s, 4H, ArH), 7.03 (d, 2H, ArH, J = 7.2 Hz), 6.95 (t, 1H, ArH, J = 7.5 Hz), 6.92 (d, 4H, ArH, J = 2.2 Hz), 6.82 (d, 4H, ArH, J = 1.7 Hz), 6.19 (s, 1H, ArH_{xililenil}), 4.86 (d, 4H, ArOCH_{20-xililenil}, J = 11.8 Hz), 4.77 (d, 4H, ArOCH_{20-xililenil}, J = 11.8 Hz), 4.50 (d, 4H, ArCH₂Ar, J = 15.0 Hz), 4.39 (s, 4H, ArOCH_{2m-xililenil}), 4.22 (d, 2H, ArCH₂Ar, J = 13.8 Hz), 3.57 (d, 4H, ArCH₂Ar, J = 15.0 Hz), 3.02 (d, 2H, ArCH₂Ar, J = 13.8 Hz), 1.44 [s, 18H, C(CH₃)₃], 0.96 [s, 36H, C(CH₃)₃].

¹³C-NMR (125MHz, CDCl₃, 298 K) δ : 152.7, 146.3, 145.6, 138.8, 136.7, 133.7, 133.6, 133.4 (ArC), 130.1, 127.7, 127.6, 125.2, 124.6, 122.1 (ArCH), 75.1 (ArOCH_{20-xililenil}), 71.7 (ArOCH_{2m-xililenil}), 34.4, 34.0 [C(CH₃)₃], 31.7, 31.2 [C(CH₃)₃], 30.5, 29.7 (ArCH₂Ar).

EM (MALDI-TOF) m/z : 1279.8 ([M+H]⁺, 18%), 1301.8 ([M+Na]⁺, 100%), 1317.8 ([M+K]⁺, 45%).

Análisis elemental

Calculado para	C ₉₀ H ₁₀₂ O ₆ . H ₂ O	C 83.29; H 8.08
Hallado		C 83.00; H 8.22

5,11,17,23,29,35-Hexa-terc-butil-37,38;40,41-bis[naftalen-2,3-diilbis(metilenoxi)]-39,42-(*m*-xililendioxi)calix[6]areno (**17**)

Se sintetiza a partir de **11** (0.2 g, 0.186 mmol), NaH (suspensión en aceite mineral al 60%) (59.5 mg, 1.488 mmol), DMF (36.2 ml) y **44** (0.108 g, 0.409 mmol), según el *procedimiento C* descrito anteriormente. Se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (Hexano/AcOEt 9.75:0.25), obteniéndose **17** como un sólido blanco (56.0 mg, 22%).

P.f. > 246°C desc.

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃, 298 K) δ : 7.74 (m, 4H, ArH_{naftalenil}), 7.61 (s, 4H, ArH_{naftalenil}), 7.43 (m, 8H, ArH_{naftalenil} + ArH_{calix[6]areno}), 6.96 (d, 2H, ArH, J = 7.2 Hz), 6.90 (d, 4H, ArH_{calix[6]areno}, J = 2.2 Hz), 6.87 (d, 4H, ArH_{calix[6]areno}, J = 2.2 Hz), 6.23 (s, 1H, ArH_{xililenil}), 5.02 (d, 4H, ArOCH_{20-naftalenil}, J = 11.7 Hz), 4.92 (d, 4H, ArOCH_{20-naftalenil}, J = 11.7 Hz), 4.57 (d, 4H, ArCH₂Ar, J = 15.1 Hz), 4.39 (s, 4H, ArOCH_{2m}-

xililenil), 4.24 (d, 2H, ArCH₂Ar, *J* = 13.9 Hz), 3.64 (d, 4H, ArCH₂Ar, *J* = 15.1 Hz), 3.00 (d, 2H, ArCH₂Ar, *J* = 13.9 Hz), 1.46 [s, 18H, C(CH₃)₃], 0.96 [s, 36H, C(CH₃)₃].

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 298 K) δ 153.0, 152.1, 146.4, 145.7, 138.8, 134.7, 133.8, 133.7, 133.4, 132.8 (ArC), 129.4, 126.6, 127.5, 127.0, 126.2, 125.3, 124.7, 122.7, 122.1 (ArCH), 75.1 (ArOCH₂₀-naftalenil), 71.8 (ArOCH_{2m}-xililenil), 34.4, 34.0 [C(CH₃)₃], 31.9 (ArCH₂Ar), 31.7, 31.2 [C(CH₃)₃], 30.6 (ArCH₂Ar).

EM (MALDI-TOF) *m/z*: 1402.8 ([M+Na]⁺, 100%).

Análisis elemental

Calculado para C₉₈ H₁₀₆ O₆ · ½(MeOH·CHCl₃) C 82.67; H 7.64

Hallado C 82.49; H 8.09

5,11,17,23,29,35-Hexa-*terc*-butil-37,38;40,41-bis(1,4,7-trioxaheptano-1,7-diil)-39,42-(*m*-xililendioxi)calix[6]areno (19)

Se sintetiza a partir de **11** (0.1 g, 0.093 mmol), NaH (suspensión en aceite mineral al 60%) (30.0 mg, 0.744 mmol), DMF (36.2 ml) y el ditosilato de dietilenglicol (81 mg, 0.195 mmol), según el *procedimiento C* descrito anteriormente. Se tritura en MeOH/H₂O y el sólido obtenido se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice [CH₂Cl₂/*i*PrOH 1% y AcOH (5 gotas/litro)], obteniéndose **19** como un sólido blanco (20.0 mg, 9%).

P.f. > 210°C desc.

¹H-RMN (500 MHz, C₂D₂Cl₄, 403 K) δ 7.30 (s, 4H, ArH), 7.00 (d, 4H, ArH, *J* = 2.2 Hz), 6.76 (d, 4H, ArH, *J* = 1.9 Hz), 5.90 (s, 1H, ArH_{xililenil}), 4.82 (d, 4H, ArCH₂Ar, *J* = 14.1 Hz), 4.38 (d, 2H, ArCH₂Ar, *J* = 15.0 Hz), 4.36 (s, 4H, ArCH_{2m}-xililenil), 3.69 (m, 4H, ArOCH₂-, *protones b* en el texto), 3.67 (m, 4H, -CH₂OCH₂-, *protones a* en el texto), 3.58 (m, 4H, -CH₂OCH₂-, *protones a* en el texto), 3.43 (d, 4H, ArCH₂Ar, *J* = 15.0 Hz), 3.08 (d, 2H, ArCH₂Ar, *J* = 14.1 Hz), 2.98 (m, 4H, ArOCH₂-, *protones b* en el texto), 1.42 [s, 18H, C(CH₃)₃], 0.96 [s, 36H, C(CH₃)₃].

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 298 K) δ 152.8, 151.0, 146.5, 145.6, 139.4, 133.7, 133.3, 133.1 (ArC), 127.8, 126.9, 125.5, 124.2, 122.68, 122.1 (ArCH), 73.5, 72.8, 71.5 (OCH₂), 34.3, 34.1 [C(CH₃)₃], 31.7, 31.3 [C(CH₃)₃], 29.7, 27.7 (ArCH₂Ar).

EM (MALDI-TOF) m/z : 1237.8 ($[M+Na]^+$, 100%), 1253.8 ($[M+K]^+$, 73%).

Análisis elemental

Calculado para	$C_{82}H_{102}O_8 \cdot H_2O$	C 79.83; H 8.50
Hallado		C 79.67; H 8.74

3,5-Dimetilbenzoato de metilo (49)³²

Se adicionan, bajo atmósfera de argon, cinco gotas de cloruro de tionilo sobre una disolución formada por el ácido 3,5-dimetil benzoico (500.0 mg, 3.329 mmol) en metanol (11.0 ml), y se agita durante 5 h a 70°C. A continuación se elimina el disolvente hasta sequedad y el residuo obtenido se disuelve en $CHCl_3$, se lava dos veces con $KHCO_3$, y agua y se seca ($MgSO_4$). Se elimina el disolvente a presión reducida obteniéndose **49** puro como un aceite amarillo (495 mg, 90%).

1H -RMN (200 MHz, $CDCl_3$, 298 K) δ : 7.62 (s, 2H, ArH), 7.10 (s, 1H, ArH), 3.87 (s, 3H, OCH_3), 2.30 (s, 6H, $ArCH_3$).

Procedimiento general para la síntesis de derivados dibromados a partir de dialcoholes bencílicos

Procedimiento D: Se calienta, a reflujo durante 6 h, una mezcla del dialcohol correspondiente y ácido bromhídrico concentrado (disolución al 45%, 3.5 ml/100 mg). Transcurrido ese tiempo, se enfría a temperatura ambiente y el sólido obtenido se recoge por filtración, se lava con agua fría y se seca a vacío sobre P_2O_5 .

Procedimiento E: Se calienta a 40°C durante 1 día, una mezcla del dialcohol correspondiente, CBr_4 (2.3 equiv/OH) y trifetil fosfina (2.3 equiv/OH), en CH_2Cl_2 seco ($2.3 \times 10^{-2}M$). Transcurrido ese tiempo, se elimina el disolvente a presión reducida, y el crudo obtenido se tritura en Et_2O . El filtrado se concentra a sequedad y el residuo obtenido se purifica por cromatografía en columna.

³²Wenner, W. J. *Org. Chem.* **1952**, 17, 523.

3,5-Bis(bromometil)nitrobenceno (47)

Se sintetiza a partir del 5-nitro-*m*-xilileno- α,α' -diol (3.00 g, 16.379 mmol) y HBr (90 ml), según el *procedimiento D* descrito anteriormente, obteniéndose **47** como un sólido blanco (4.74 g, 93%).

P.f. 95-98°C (lit 103-104°C).³³

3,5-Bis(bromometil)bromobenceno (52)

Procedimiento D: Se sintetiza a partir de **33** (1.18 g, 5.535 mmol) y HBr (40 ml), obteniéndose **52** como un sólido blanco (1.65 g, 87%).

Procedimiento E: Se sintetiza a partir de **33** (0.5 g, 2.350 mmol) CBr₄ (3.6 g, 10.87 mmol), trifenil fosfina (2.8 g, 10.87 mmol) y CH₂Cl₂ (100 ml). La purificación se realiza por cromatografía en columna (Hexano), obteniéndose **52** como un sólido blanco (238 mg, 30%).

P.f. 88-95°C (lit 95-98°C).³⁴

5,11,17,23,29,35-Hexa-*terc*-butil-37,38,40,41-tetrahidroxi-39,42-[5-nitro-1,3-fenilenbis(metilenoxi)]calix[6]areno (50)

Se calienta a 50°C una mezcla de **34** (0.5 g, 0.514 mmol) e NaH (suspensión en aceite mineral al 60%) (128.5 mg, 3.213 mmol) en THF/DMF (9:1) (25.0 ml). Mientras sube la temperatura se adiciona, gota a gota, una disolución previamente preparada de **47** (198.5 mg, 0.643 mmol) en THF/DMF (9:1) (5.0 ml). La mezcla de reacción se mantiene a 40-50°C durante 1.5 h y posteriormente se agita a temperatura ambiente durante 15 h. Transcurrido este tiempo, se adiciona metanol y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo obtenido se reparte entre CHCl₃ y HCl 1N. La fase orgánica se lava con una disolución saturada de cloruro sódico y con agua. Se seca (MgSO₄), se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo obtenido se tritura en MeOH y se

³³ Resing, S.; Arendt, M.; Springer, A.; Grawe, T.; Schrader, J. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 5814.

³⁴ Sherrod, S. A.; da Costa, R. L.; Barres, R. A.; Boekelheide, V. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 1565.

recristaliza en $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$, obteniéndose **50** como un sólido blanco (440 mg, 75%).

P.f. 212-214°C

^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3 , 298 K) δ : 8.87 (s, 1H, $\text{ArH}_{\text{xililenil}}$), 8.79 (s, 4H, ArOH), 8.05 (s, 2H, $\text{ArH}_{\text{xililenil}}$), 7.15 (s, 4H, ArH), 7.12 (s, 8H, ArH), 5.36 (s, 4H, $\text{ArOCH}_2\text{m-xililenil}$), 4.25 (d, 4H, ArCH_2Ar , $J = 13.6$ Hz), 4.18 (d, 2H, ArCH_2Ar , $J = 13.7$ Hz), 3.53 (d, 4H, ArCH_2Ar , $J = 13.5$ Hz), 3.35 (d, 2H, ArCH_2Ar , $J = 13.6$ Hz), 1.28 [s, 18H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 1.21 [s, 36H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$].

^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3 , 298 K) δ : 149.7, 149.7, 148.4, 147.7, 142.9, 140.4, 132.1, 127.6, 127.1 (ArC), 129.3, 126.6, 126.1, 125.4, 120.4 (ArCH), 76.0 ($\text{ArCH}_2\text{m-xililenil}$), 34.3, 34.0 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 33.1, 32.8 (ArCH_2Ar), 31.7, 31.3 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$].

EM (MALDI-TOF) m/z : 1142.6 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 100%).

Análisis elemental

Calculado para $\text{C}_{74}\text{H}_{89}\text{NO}_8 \cdot \frac{1}{2}\text{EtOH}$ C 78,77; H 8,11; N 1,22

Hallado C 78,59; H 8,68; N 1,35

Procedimiento general para la tetra-O-alkilación de A,D-m-xililendioxicalex[6]arenos funcionalizados

Procedimiento F: Se calienta a 60°C, bajo atmósfera de argón durante 30 min, una mezcla del A,D-m-xililendioxicalex[6]areno funcionalizado correspondiente e NaH (suspensión en aceite mineral al 60%) (4 equiv/ OH) en DMF anhidra (3.5×10^{-2} M). A continuación se adiciona yoduro de etilo (2 equiv/OH) y la mezcla de reacción se calienta a 50-60°C durante 3 días. Transcurrido este tiempo, se adiciona metanol, se elimina el disolvente a presión reducida, y el residuo obtenido se reparte entre CHCl_3 y HCl 1N. La fase orgánica se lava con una disolución saturada de cloruro sódico y con agua. Se seca (MgSO_4), se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo obtenido se tritura en MeOH y se recristaliza en $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$.

Procedimiento G: Se calienta a 50°C, bajo atmósfera de argón, en un tubo cerrado, durante 30 min, una mezcla del A,D-m-xililendioxicalex[6]areno funcionalizado

correspondiente e NaH (suspensión en aceite mineral al 60%) (4 equiv/ OH) en DMF anhidra (3.5×10^{-2} M). Se deja enfriar a temperatura ambiente, y se adiciona yoduro de etilo (2 equiv/OH). La mezcla de reacción se calienta a 80°C durante 2 días. Para la purificación se sigue el mismo tratamiento que en el *procedimiento F*.

5,11,17,23,29,35-Hexa-*terc*-butil-37,38,40,41-tetraetilo-39,42-[5-nitro-1,3-fenilenbis(metilenoxi)]calix[6]areno (54)

Procedimiento F: Se sintetiza a partir de **50** (0.4 g, 0.353 mmol), NaH (suspensión en aceite mineral al 60%) (225.9 mg, 5.650 mmol), DMF (20 ml) y yoduro de etilo (0.226 ml, 2.824 mmol), obteniéndose **54** como un sólido blanco (195 mg, 45%).

Procedimiento G: Se sintetiza a partir de **50** (0.2 g, 0.178 mmol), NaH (suspensión en aceite mineral al 60%) (114.2 mg, 2.850 mmol), DMF (10 ml) y yoduro de etilo (0.114 ml, 1.412 mmol) obteniéndose **54** como un sólido blanco (149.5 mg, 68%).

P.f. > 274°C desc.

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃, 298 K) δ : 8.16 (s, 2 H, ArH), 7.38 (s, 4 H, ArH), 6.89 (s, 4 H, ArH), 6.85 (s, 4 H, ArH), 5.66 (s, 1 H, ArH_{xililenil}), 4.47 (d, 4 H, ArCH₂Ar, J = 15.3 Hz), 4.31 (d, 2 H, ArCH₂Ar, J = 14.0 Hz), 4.23 (s, 4 H, ArOCH_{2m-xililenil}), 3.63 (m, 8 H, ArOCH₂CH₃), 3.45 (d, 4 H, ArCH₂Ar, J = 15.3 Hz), 3.24 (d, 2 H, ArCH₂Ar, J = 14.0 Hz), 1.46 [s, 18 H, C(CH₃)₃], 1.07 (t, 12 H, ArOCH₂CH₃, J = 6.8 Hz), 0.92 [s, 36 H, C(CH₃)₃].

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 298 K) δ : 152.2, 147.49, 146.3, 145.2, 140.6, 133.4, 133.0, 132.7 (ArC), 129.0, 128.0, 125.0, 124.1, 118.3 (ArCH), 70.7 (ArOCH_{2m-xililenil}), 68.7 (ArOCH₂CH₃), 34.4, 34.0 [C(CH₃)₃], 31.7, 31.2 [C(CH₃)₃], 30.1, 28.7 (ArCH₂Ar), 15.4 (ArOCH₂CH₃).

EM (MALDI-TOF) m/z : 1254.8 ([M+Na]⁺, 100%).

Análisis elemental

Calculado para C₈₂H₁₀₅NO₈ C 79,90; H 8,59; N 1,14

Hallado C 79,68; H 8,87; N 1,25

5,11,17,23,29,35-Hexa-*terc*-butil-37,38,40,41-tetraetiloxi-39,42-[5-bromo-1,3-fenilenbis(metilenoxi)]calix[6]areno (55)

Se sintetiza a partir de **53** (0.45 g, 0.389 mmol), NaH (suspensión en aceite mineral al 60%) (250 mg, 6.237 mmol), DMF (40 ml) y yoduro de etilo (0.25 ml, 3.112 mmol), según el *procedimiento F*, obteniéndose **55** como un sólido blanco (390.0 mg, 80%).

P.f. > 160°C desc.

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃, 298 K) δ : 7.35 (s, 4H, ArH), 6.89 (s, 4H, ArH), 6.82 (s, 4H, ArH), 5.27 (s, 1H, ArH_{xililenil}), 4.44 (d, 4H, ArCH₂Ar, *J* = 15.4 Hz), 4.34 (d, 2H, ArCH₂Ar, *J* = 14.3 Hz), 4.16 (s, 4H, ArOCH_{2m-xililenil}), 3.71-3.63 (m, 8H, ArOCH₂CH₃), 3.44 (d, 4H, ArCH₂Ar, *J* = 15.4 Hz), 3.25 (d, 2H, ArCH₂Ar, *J* = 14.1 Hz), 1.45 [s, 18H, C(CH₃)₃], 1.14 (t, 12H, ArOCH₂CH₃, *J* = 6.9 Hz), 0.91 [s, 36H, C(CH₃)₃].

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 298 K) δ : 152.4, 152.2, 146.1, 145.0, 140.7, 133.4, 132.8, 132.7, 120.8 (ArC), 128.04, 125.6, 125.0, 124.1, 121.1 (ArCH), 70.9 (ArOCH_{2m-xililenil}), 68.8 (ArOCH₂CH₃), 34.3, 34.0 [C(CH₃)₃], 31.7, 31.3 [C(CH₃)₃], 30.2, 29.7 (ArCH₂Ar), 15.5 (ArOCH₂CH₃).

EM (MALDI-TOF) *m/z*: 1289.8 ([M+Na]⁺, 100%), 1209.9 ([M-Br+Na]⁺, 15%).

Análisis elemental

Calculado para C₈₂H₁₀₅O₆Br · H₂O C 76.67; H 8.40

Hallado C 76.32; H 8.21

Procedimiento general para la reducción de derivados nitrados de A,D-*m*-xililendioxicalex[6]arenos

Procedimiento H: Se calienta a 70°C, bajo atmósfera de argón, durante 16 h, una suspensión formada por el nitroderivado correspondiente (1 equiv) y una cantidad catalítica de Pd(C) e hidrazina (100 equiv), en 2-propanol (9 × 10⁻³ M). Transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción se filtra sobre celita y el filtrado se elimina a presión reducida. El residuo obtenido se reparte entre CHCl₃/H₂O y la fase acuosa se extrae con cloroformo. Se juntan las fases orgánicas y se lava varias

veces con agua y se seca (MgSO_4). Se elimina el disolvente a presión reducida y el sólido obtenido se purifica por trituración en MeOH.

Procedimiento I: Se calienta a 70°C , bajo atmósfera de argón, durante 20 h, una suspensión formada por el nitroderivado correspondiente y $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (25 equiv/ NO_2) en 2-propanol (8×10^{-3} M). Transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se adiciona NaOH 10% hasta pH básico. Se filtra sobre celita y el sólido se lava con abundante CH_2Cl_2 . El filtrado obtenido se lava con H_2O y la fase orgánica se seca (MgSO_4), se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida. El sólido obtenido se purifica por trituración en EtOH/ H_2O .

39,42-[5-Amino-1,3-fenilenbis(metilenoxi)]-5,11,17,23,29,35-hexa-terc-butil-37,38,40,41-tetrahidroxalix[6]areno (56)

Procedimiento H: Se sintetiza a partir de **50** (0.1 g, 0.089 mmol), Pd(C) (10.0 mg), hidrazina (0.43 ml, 8.923 mmol), 2-propanol (10.0 ml), obteniéndose una mezcla de **56** y **34** en proporción 4:1 respectivamente (85.5 mg).

Procedimiento I: Se sintetiza a partir de **50** (0.2 g, 0.178 mmol), $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (1.02 g, 4.461 mmol), 2-propanol (20 ml), obteniéndose **56** como un sólido blanco (170.0 mg, 87%).

P.f. $> 224^\circ\text{C}$ desc.

^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3 , 298 K) δ 9.03 (s, 4H, ArOH), 7.92 (s, 1H, $\text{ArH}_{\text{xililenil}}$), 7.12 (s, 4H, ArH), 7.10 (s, 8H, ArH), 6.46 (s, 2H, $\text{ArH}_{\text{xililenil}}$), 5.17 (s, 4H, $\text{ArOCH}_{2m\text{-xililenil}}$), 4.30 (d, 4H, ArCH_2Ar , $J = 13.5$ Hz), 4.18 (d, 2H, ArCH_2Ar , $J = 13.9$ Hz), 3.47 (d, 4H, ArCH_2Ar , $J = 13.5$ Hz), 3.31 (d, 2H, ArCH_2Ar , $J = 13.9$ Hz), 1.27 [s, 36H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 1.19 [s, 18H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$].

^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3 , 298 K) δ 150.1, 150.0, 147.8, 142.5, 139.3, 132.4, 127.6, 127.4 (ArC), 126.4, 125.9, 125.3, 114.3, 112.5 (ArCH), 77.2 ($\text{ArOCH}_{2m\text{-xililenil}}$), 34.3, 33.9 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 33.2, 33.1 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 31.7, 31.3 (ArCH_2Ar).

EM (MALDI-TOF) m/z : 1112.7 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 100%), 1090.7 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 50%), 1034.7 ($[\text{M}-\text{tBu}+\text{H}]^+$, 19%).

Análisis elemental

Calculado para $C_{74}H_{91}NO_6 \cdot \frac{1}{2}(H_2O.MeOH)$	C 80.21; H 8.49; N 1.26
Hallado	C 79.92; H 8.57; N 1.30

39,42-[5-Amino-1,3-fenilenbis(metilenoxi)]-5,11,17,23,29,35-hexa-*terc*-butil-37,38,40,41-tetraetiloxicalix[6]areno (20)

Procedimiento H: Se sintetiza a partir de **54** (0.05 g, 0.044 mmol), Pd(C) (5.0 mg), hidrazina (0.21 ml, 4.413 mmol), 2-propanol (5.0 ml), obteniéndose **20** como un sólido blanco. (36.1 mg, 74%)

Procedimiento I: Se sintetiza a partir de **54** (0.296 g, 0.240 mmol), $SnCl_2 \cdot 2H_2O$ (1.80 g, 6.007 mmol), 2-propanol (30.0 ml), obteniéndose **20** como un sólido blanco (226.0 mg, 78%).

P.f. 185°C.

1H -RMN (500 MHz, $CDCl_3$, 298 K) δ : 7.34 (s, 4H, ArH), 6.89 (s, 4H, ArH), 6.81 (s, 4H, ArH), 6.53 (s, 2H, $ArH_{xilililil}$), 4.76 (s, 1H, $ArH_{xilililil}$), 4.45 (d, 4H, $ArCH_2Ar$, $J = 15.4$ Hz), 4.36 (d, 2H, $ArCH_2Ar$, $J = 14.1$ Hz), 4.13 (s, 4H, $ArOCH_{2m-xilililil}$), 3.66-3.56 (m, 8H, $ArOCH_2CH_3$), 3.44 (d, 4H, $ArCH_2Ar$, $J = 15.4$ Hz), 3.25 (d, 2H, $ArCH_2Ar$, $J = 13.9$ Hz), 1.44 [s, 18H, $C(CH_3)_3$], 1.14 (t, 12H, $ArOCH_2CH_3$, $J = 7.1$ Hz), 0.91 [s, 36H, $C(CH_3)_3$].

^{13}C -NMR (125 MHz, $CDCl_3$, 298 K) δ : 152.7, 152.3, 145.0, 139.3, 133.4, 132.9, 132.7 (ArC), 128.1, 125.0, 124.1, 113.2, 109.6 (ArCH), 71.7 ($ArOCH_{2m-xilililil}$), 68.8 ($ArOCH_2CH_3$), 34.3, 34.0 [$C(CH_3)_3$], 31.7, 31.3 [$C(CH_3)_3$], 30.2, 29.7 ($ArCH_2Ar$), 15.6 ($ArOCH_2CH_3$).

EM (MALDI-TOF) m/z : 1224.8 ($[M+Na]^+$, 95%), 1201.8 ($[M+H]^+$, 100%), 1146.7 ($[M-tBu+2H]^+$, 35%).

Análisis elemental

Calculado para $C_{82}H_{107}NO_6 \cdot \frac{1}{2}CHCl_3$	C 78.49; H 8.58; N 1.11
Hallado	C 78.65; H 8.87; N 1.22

5,11,17,23,29,35-Hexa-*terc*-butil-37,38;40,41-bis[naftalen-2,3-diilbis(metilenoxi)]-39,42-[5-nitro-1,3-fenilenbis(metilenoxi)]calix[6]areno (57)

Se calienta durante 10 min a 40°C, bajo atmósfera de argón, una mezcla formada por **50** (100.0 mg, 0.081 mmol) e NaH (suspensión en aceite mineral al 60%) (127.3 mg, 3.181 mmol, 2 equiv/OH) en DMF anhidra (18.0 ml, 4.5 mM). Transcurrido este tiempo, se adiciona lentamente una disolución compuesta por el dibromoderivado **44** (56.0 mg, 0.178 mmol, 2.2 equiv) en DMF (2 ml) y posteriormente se mantiene la mezcla a 40°C durante 3h. A continuación se adiciona a la reacción agua y HCl 1N y se agita a temperatura ambiente durante 30 min. Se extrae con CHCl₃, y la fase orgánica se lava sucesivamente con HCl 1N (5 x 15 ml), disolución saturada de cloruro sódico y agua, se seca (MgSO₄) y se elimina el disolvente a sequedad. El residuo obtenido se tritura en MeOH y el sólido obtenido se purifica por cromatografía en columna (Hexano/CHCl₃, 8:2) obteniéndose **57** como un sólido blanquecino (23.5 mg, 30%).

P.f. > 269°C desc.

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃, 298 K) δ 7.81 (s, 2H, ArH_{xililenil}), 7.59 (s, 4H, ArH_{calix[6]areno}), 7.71 (m, 4H, ArH_{naftalenil}), 7.44 (m, 8H, ArH_{naftalenil} + ArH), 6.90 (s, 8H, ArH_{calix[6]areno}), 6.54 (s, 1H, ArH_{xililenil}), 5.05 (d, 4H, ArOCH_{20-naftalenil}, J = 11.4 Hz), 4.79 (d, 4H, ArOCH_{20-naftalenil}, J = 11.4 Hz), 4.52 (d, 4H, ArCH₂Ar, J = 15.0 Hz), 4.41 (s, 4H, ArCH_{2m-xililenil}), 4.22 (d, 2H, ArCH₂Ar, J = 13.9 Hz), 3.65 (d, 4H, ArCH₂Ar, J = 15.1 Hz), 3.01 (d, 2H, ArCH₂Ar, J = 14.0 Hz), 1.47 [s, 18H, C(CH₃)₃], 0.95 [s, 36H, C(CH₃)₃].

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 298 K) δ 152.2, 151.9, 147.0, 146.0, 141.2, 134.2, 133.8, 133.6, 133.2, 132.7 (ArC), 129.6, 127.8, 127.4, 126.6, 125.6, 124.7, 117.3 (ArCH), 75.0, 70.6 (ArOCH_{2m-xililenil}, ArOCH_{20-naftalenil}), 34.5, 34.0 [C(CH₃)₃], 31.7, 31.2 [C(CH₃)₃], 32.6, 30.5 (ArCH₂Ar).

EM (MALDI-TOF) m/z : 1446.8 ([M+Na]⁺, 100%).

Análisis elemental

Calculado para C₉₈H₁₀₅NO₈ · CHCl₃ C 77.00; H 6.92; N 1.16

Hallado C 76.90; H 7.14; N 0.91

5,11,17,23,29,35-Hexa-*terc*-butil-37,38,40,41-tetrahidroxi-39,42-[3,5-piridinilbis(metilenoxi)]calix[6]areno (60)

Sobre una suspensión a temperatura ambiente, bajo atmósfera de argón, formada por **34** (56.4 mg, 0.060 mmol) e NaH (suspensión en aceite mineral al 60%) (14.5 mg, 0.362 mmol) en THF/DMF (9:1) (5.0 ml, 0.1 M), se adiciona lentamente una disolución formada por **59** recién preparado en THF/DMF (9:1) (2.0 ml), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 24 h. Transcurrido este tiempo se adiciona agua y se agita a temperatura ambiente durante 30 min. Se añade cloroformo, se separa la fase orgánica y la acuosa se extrae varias veces con CHCl₃. Se juntan las fases orgánicas, se lavan con agua y se secan (MgSO₄). Se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo obtenido se tritura en CH₂Cl₂/MeOH/H₂O, obteniéndose **60** como un sólido blanco (44.0 mg, 70%).

P.f. > 196°C desc.

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃, 298 K) δ : 8.83 (s, 4H, ArOH), 8.79 (s, 1 H, ArH_{xililenil}), 8.40 (s, 2 H, ArH_{lutidinil}), 7.06 (s, 4H, ArH), 7.04 (s, 8H, ArH), 5.25 (s, 1H, ArOCH_{2m-lutidinil}), 4.19 (d, 4 H, ArCH₂Ar, *J* = 13.4 Hz), 4.08 (d, 2 H, ArCH₂Ar, *J* = 13.7 Hz), 3.44 (d, 4 H, ArCH₂Ar, *J* = 13.4 Hz), 3.26 (d, 2 H, ArCH₂Ar, *J* = 13.7 Hz), 1.20 [s, 36 H, C(CH₃)₃], 1.12 [s, 18 H, C(CH₃)₃].

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 298 K) δ : 148.7, 148.6, 147.3, 141.8, 132.4, 131.6, 126.8, 126.1 (ArC), 146.1, 130.7, 125.5, 125.0, 124.3 (ArCH), 73.2 (ArOCH_{2m-lutidinil}), 33.3, 32.9 [C(CH₃)₃], 32.1, 31.9 (ArCH₂Ar), 30.6, 30.3 [C(CH₃)₃].

EM (MALDI-TOF) *m/z*: 1098.6 ([M + Na]⁺, 100%), 1076.6 ([M + H]⁺, 66.7%).

Análisis elemental

Calculado para C₇₃H₈₉NO₆ · ½CHCl₃ C 77.70; H 7.94; N 1.23

Hallado C 77.35; H 8.27; N 1.72

Procedimiento general para la obtención de dialcoholes bencílicos

Procedimiento J: Sobre una disolución, bajo atmósfera de argón a -13°C (hielo/NH₄Cl), formada por el diéster correspondiente (1 equiv) en CH₂Cl₂ anhidro (30 mM) se adiciona gota a gota DIBAL-H 1M (4 equiv, CH₂Cl₂). La

mezcla se agita durante 3 h en las mismas condiciones. Transcurrido este tiempo se deja que alcance temperatura ambiente, se diluye con CH_2Cl_2 (al 50%), se adiciona gota a gota una disolución saturada de NaCl y a continuación otra de HCl 3M (hasta pH neutro), la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 h. Se elimina el CH_2Cl_2 a presión reducida y se extrae la fase acuosa con Et_2O . La fase orgánica, se lava con una disolución saturada de NaCl y se seca (MgSO_4). Se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo obtenido se purifica por trituración en el disolvente correspondiente en cada caso.

3,5-Bis(hidroximetil)yodobenceno (66)

Se sintetiza por el *procedimiento J* descrito anteriormente, por reacción del dimetil 3-yodobencen-1,3-dioato (1.0 g, 3.124 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (25.0 ml) y DIBAL-H 1M (12.5 ml, 12.496 mmol, CH_2Cl_2), y dejando alcanzar la temperatura ambiente una vez se ha terminado de adicionar el DIBAL-H. El residuo obtenido tras el tratamiento correspondiente se tritura CH_2Cl_2 obteniéndose **66** como un sólido amarillo pálido (203.5 mg, 63%).

P.f. 180-188°C (lit 187.2).³⁵

Procedimiento general para la síntesis de acetilenos disustituidos por acoplamiento de tipo Sonogashira.

Procedimiento K: Se agita a temperatura ambiente durante 30 min una suspensión formada por el yododerivado (1 equiv), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (2.5% mol), y CuI (2.5% mol), en DIPEA anhidra y desgasificada (0.1 M). Transcurrido este tiempo se adiciona el alquino (1.2 equiv), y la mezcla se agita a 50-70°C durante 18 h. A continuación se adiciona agua, se extrae con AcOEt, y la fase orgánica se seca (MgSO_4) y se filtra sobre celita. Se elimina el disolvente presión reducida y el residuo obtenido se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice.

³⁵ Liu, Y.; Lahti P. M. *Molecules* **2004**, 9, 725.

5-(4-Nitrofeniletinil)isofталato de dimetilo (67)

Se prepara según el *procedimiento K* descrito anteriormente por reacción del 5-yodoisofталato de dimetilo (0.5 g, 1.562 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (27.4 mg, 2.5%), CuI (7.5 mg, 2.5%) y el alquino **63** (276.0 mg, 1.874 mol) en DIPEA anhidra y desgasificada (15.0 ml). El sólido obtenido se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/AcOEt 9.5:0.5) obteniéndose **67** como un sólido amarillo (403.6 mg, 76%)

P.f. 134-137°C

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃, 298 K) δ : 8.68 (t, 1H, ArH, *J* = 1.5 Hz), 8.40 (d, 2H, ArH, *J* = 1.5 Hz), 8.25 (d, 2H, ArH, *J* = 8.9 Hz), 7.70 (d, 2H, ArH, *J* = 8.7 Hz), 3.98 (s, 6H, OCH₃).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃, 298 K) δ : 165.3 (COOMe), 147.4, (ArC), 136.6, 132.5, 130.9, 123.8 (ArCH), 92.9, 89.0 (C \equiv C), 52.6 (OCH₃).

EM (EI⁺) *m/z*: 339.1 ([M]⁺, 100%), 308.1 ([M-OMe]⁺, 70%).

Análisis elemental

Calculado para	C ₁₈ H ₁₃ NO ₆	C 63.72; H 3.86; N 4.13
----------------	---	-------------------------

Hallado	C ₁₈ H ₁₃ NO ₆	C 63.27; H 3.98; N 4.20
---------	---	-------------------------

1,3-Bis(hidroximetil)-5-(4-nitrofeniletinil)benceno(68)

Procedimiento K: Se prepara según el método descrito por reacción del dialcohol bencilico **66** (0.4 g, 1.515 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (26.5 mg, 2.5%), CuI (7.2 mg, 2.5%) y el alquino **63** (267.5 mg, 1.817 mol) en DIPEA anhidra y desgasificada (15.0 ml). El sólido obtenido se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH 2%) obteniéndose **68** como un sólido amarillo (168.0 mg, 40%)

Procedimiento J: Se prepara según este método descrito por reacción del diester **67** (300.0 mg, 0.884 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (30.0 ml) y DIBAL-H 1M (3.6 ml, 3.625 mmol, CH₂Cl₂). El residuo obtenido tras el tratamiento correspondiente se tritura en hexano/CH₂Cl₂ obteniéndose **68** como un sólido amarillo pálido (203.5 mg, 81%).

P.f. > 192°C desc.

¹H-RMN (300 MHz, CD₃OD, 298 K) δ 8.29 (d, 2H, ArH, J = 9.1 Hz), 7.77 (d, 2H, ArH, J = 8.9 Hz), 7.50 (s, 2H, ArH), 7.44 (s, 1H, ArH), 4.66 (s, 4H, ArCH₂OH).

¹³C-RMN (75 MHz, CD₃OD, 298 K) δ 148.5, 143.6, 131.3, 123.4 (ArC), 133.5, 129.9, 127.3, 124.7 (ArCH), 95.3, 88.1 (C \equiv C), 64.5 (ArCH₂OH).

EM (EI⁺) m/z : 283.0 ([M]⁺, 100%), 252.0 ([M-CH₂OH]⁺, 15%).

Análisis elemental

Calculado para C₁₆H₁₃NO₄ · (H₂O·CH₂Cl₂) C 52.87; H 4.44; N 3.63

Hallado C 52.90; H 4.04; N 3.89

1,3-Bis(bromometil)-5-(4-nitrofeniletinil)benceno (64)

Se sintetizó siguiendo el método descrito anteriormente para la síntesis de derivados dibromado a partir de dialcoholes bencílicos (*Procedimiento D*) por reacción de **68** (100 mg, 0.353 mmol) y HBr (8.0 ml), obteniéndose **64** como un sólido blanco (34.0 g, 24%).

Se obtuvo también siguiendo la metodología descrita anteriormente para la síntesis de derivados dibromado a partir dialcoholes bencílicos (*Procedimiento E*) por reacción de **68** (50.0 mg, 0.176 mmol), CBr₄ (269.2 mg, 0.812 mmol), y PPh₃ (212.9 mg, 0.812 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (10.0 ml). La purificación se realizó por cromatografía en columna empleando un cartucho de relleno de 8 ml (Hexano/CHCl₃, 2:1), obteniéndose **64** como un sólido blanco (87.0 mg, 69%).

P.f. 115-118°C.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃, 298 K) δ 8.23 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.67 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 7.55 (s, 2H, ArH), 7.44 (s, 1H, ArH), 4.59 (s, 4H, ArCH₂OH).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃, 298 K) δ 147.2, 138.6, 129.7, 123.2 (ArC), 132.4, 131.7, 129.3, 123.7 (ArCH), 93.2, 88.3 (C \equiv C), 45.1 (ArOCH₂Br).

EM (EI⁺) m/z : 409.1 ([M]⁺, 45%), 330.1([M-Br]⁺, 100%), 349.1([M-2Br]⁺, 50%).

5,11,17,23,29,35-Hexa-*terc*-butil-37,38,40,41-tetrahidroxi-39,42-[5-(4-nitrofeniletinil)-1,3-fenilenbis(metilenoxi)]calix[6]areno (61)

Se calienta a 50°C una mezcla formada por **34** (70.7 mg, 0.0727 mmol) e NaH (suspensión en aceite mineral al 60%) (18.25 mg, 0.455 mmol) THF/DMF (9:1) (7.1 ml). Mientras sube la temperatura se adiciona, gota a gota, una disolución formada por **64** (37.0 mg, 0.0909 mmol) en THF/DMF (9:1) (1.77 ml). La mezcla de reacción se calienta a 50°C durante una noche. Transcurrido este tiempo, se enfria a temperatura ambiente y se adiciona MeOH y HCl 1N en exceso, y se deja agitando a temperatura ambiente 30 min. Se filtra el precipitado aparecido y se lava con abundante agua. El sólido se tritura en EtOH/H₂O, y se recristaliza en CHCl₃/MeOH, obteniéndose **61** como un sólido blanco (62.1 mg, 70%).

P.f. > 280°C desc.

¹H-NMR (500 MHz, CD₂Cl₃, 298 K) δ : 8.94 (s, 4H, ArOH), 8.58 (s, 1H, ArH_{xililenil}), 8.23 (d, 2H, ArH, *J* = 8.9 Hz), 7.68 (d, 2H, ArH, *J* = 8.9 Hz), 7.38 (s, 2H, ArH_{xililenil}), 7.15 (s, 4H, ArH_{calix[6]areno}), 7.12 (s, 8H, ArH_{calix[6]areno}), 5.30 (s, 4H, ArOCH_{2m-xililenil}), 4.31 (d, 4H, ArCH₂Ar, *J* = 13.4 Hz), 4.19 (d, 2H, ArCH₂Ar, *J* = 13.7 Hz), 3.52 (d, 4H, ArCH₂Ar, *J* = 13.4 Hz), 3.35 (d, 2H, ArCH₂Ar, *J* = 13.7 Hz), 1.29 [s, 36H, C(CH₃)₃], 1.22 [s, 18H, C(CH₃)₃].

¹³C-RMN (125 MHz, CD₂Cl₃, 298 K) δ : 149.9, 149.0, 148.2, 147.2, 142.8, 138.9, 132.3, 130.0, 127.6, 127.2, 122.1 (ArC), 132.4, 129.0, 126.5, 126.0, 125.3, 124.7, 123.7 (ArCH), 93.9, 88.1 (C≡C), 76.5 (ArOCH_{2m-xililenil}), 33.2, 33.0 (ArCH₂Ar), 34.3, 34.0 [C(CH₃)₃], 31.7, 31.3 [C(CH₃)₃].

EM (MALDI-TOF) *m/z*: 1242.6 ([M+Na]⁺, 100%).

5,11,17,23,29,35-Hexa-*terc*-butil-37,38,40,41-tetraetiloxi-39,42-[5-bencilidenamino-1,3-fenilenbis(metilenoxi)]calix[6]areno (69)

Se agita a 50°C durante 1 h una disolución formada por la amina **20** (25.0 mg, 0.021 mmol) y benzaldehído (2 μ l, 0.021 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (3.0 ml). Se elimina el disolvente a presión reducida obteniéndose **69** puro como un sólido blanco (26.3 mg, 98%).

P.f. > 197°C desc.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K) δ 8.63 (s, 1H, CN=CH), 8.16 (d, 1H, ArH, *J* = 7.4 Hz), 8.00-7.67 (m, 2H, ArH), 7.53-7.52 (m, 2H, ArH), 7.42 (s, 4H, ArH_{calix[6]areno}), 7.20 (s, 2H, ArH_{xililenil}), 6.95 (s, 4H, ArH_{calix[6]areno}), 6.89 (s, 4H, ArH_{calix[6]areno}), 5.31 (s, 1H, ArH_{xililenil}), 4.54 (d, 4H, ArCH₂Ar, *J* = 15.4 Hz), 4.41 (d, 2H, ArCH₂Ar, *J* = 14.2 Hz), , 4.31 (s, 4H, ArOCH_{2m-xililenil}), 3.71-3.64 (m, 8H, ArOCH₂CH₃), 3.51 (d, 4H, ArCH₂Ar, *J* = 15.5 Hz), 3.31 (d, 2H, ArCH₂Ar, *J* = 14.2 Hz), 1.50 [s, 18H, C(CH₃)₃], 1.14 (t, 12H, ArOCH₂CH₃, *J* = 6.9 Hz), 0.98 [s, 36H, C(CH₃)₃].

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 298 K) δ 152.6, 152.3, 150.4, 146.0, 145.0, 139.5, 136.7, 133.5, 132.9, 132.8, 129.8, 129.0 (ArC), 158.9, 131.0, 130.2, 128.7, 128.1, 125.1, 124.1, 120.4, 115.3 (ArCH), 71.5 (ArOCH_{2m-xililenil}), 68.8 (ArOCH₂CH₃), 34.3, 34.0 [C(CH₃)₃], 31.7, 31.3 [C(CH₃)₃], 30.2, 28.8 (ArCH₂Ar), 15.6 (ArOCH₂CH₃).

EM (MALDI-TOF) *m/z*: 1312.4 ([M+Na]⁺, 100%), 1290.4 ([M+H]⁺, 33%).

Análisis elemental

Calculado para C₈₉H₁₁₁NO₆ · ½(CH₂Cl₂·H₂O) C 80.08; H 8.49; N 1.04

Hallado C 80.00; H 8.80; N 1.12

Procedimiento general para la obtención de aminas secundarias mediante aminación reductora

Procedimiento L: Se adiciona ácido acético glacial (1 equiv/CHO) sobre una suspensión, a temperatura ambiente y bajo atmósfera de argón, formada por el amino derivado **20** (2.5 equiv/CHO), el aldehído correspondiente (1 equiv) y el reductor NaBH(OAc)₃ (1.5 equiv/CHO) en 1,2-dicloroetano ([aldehído derivado]/n = 22 mM, n = número de grupos imina a reducir). La mezcla de reacción se calienta a 60-70°C durante un tiempo que va a depender del número de unidades de calix[6]areno **20** a introducir. Transcurrido este tiempo se añade una disolución de NaOH 1M hasta pH básico y la mezcla de reacción se extrae con CH₂Cl₂. La fase orgánica se lava con agua hasta pH neutro y se seca (MgSO₄). Se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo obtenido se tritura en CH₂Cl₂/MeOH.

Compuesto (70)

Se prepara según el *procedimiento L* a partir de **20** (200.0 mg, 0.166 mmol), el dialdehído **7** (18.8 mg, 3.330×10^{-3} mmol), $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (21.0 mg, 0.100 mmol). Tras 6 días a 70°C y el tratamiento correspondiente, se purifica mediante sucesivas rescristalizaciones en $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, obteniéndose **70** como un sólido blanco (68.0 mg, 70%).

P.f. $> 229^\circ\text{C}$ desc.

^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3 , 298 K) δ : 8.28 (s, 2H, OH), 7.31-7.28 (2 s, 12H, $\text{ArH}_{\text{calix}[6]\text{areno}}$ y $\text{ArH}_{\text{xililenil}}$), 7.02 (s, 4H, $\text{ArH}_{\text{calix}[4]\text{areno}}$), 6.90 (d, 4H, $\text{ArH}_{\text{calix}[4]\text{areno}}$, $J = 7.6$ Hz), 6.84 (s, 8H, $\text{ArH}_{\text{calix}[6]\text{areno}}$), 6.75 (s, 8H, $\text{ArH}_{\text{calix}[6]\text{areno}}$), 6.71 (t, 2H, $\text{ArH}_{\text{calix}[4]\text{areno}}$, $J = 7.6$ Hz), 6.43 (s, 2H, NH), 5.16 (s, 2H, $\text{ArH}_{\text{xililenil}}$), 4.24 (d, 8H, $\text{ArH}_2\text{Ar}_{\text{calix}[6]\text{areno}}$, $J = 15.5$ Hz), 4.32 (d, 4H, $\text{ArH}_2\text{Ar}_{\text{calix}[4]\text{areno}}$, $J = 14.1$ Hz), 4.28 (d, 4H, $\text{ArH}_2\text{Ar}_{\text{calix}[6]\text{areno}}$, $J = 12.3$ Hz), 4.09, 4.07 (2 s, 12H, $\text{ArOCH}_2\text{m-xililenil}$ + ArCH_2NHAr), 3.23 (t, 4H, $\text{ArOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $J = 6.1$ Hz), 3.62-3.52 (m, 16H, $\text{ArOCH}_2\text{CH}_3$), 3.38 (d, 8H, $\text{ArH}_2\text{Ar}_{\text{calix}[6]\text{areno}}$, $J = 15.5$ Hz), 3.32 (d, 4H, $\text{ArH}_2\text{Ar}_{\text{calix}[4]\text{areno}}$, $J = 12.9$ Hz), 3.20 (d, 4H, $\text{ArH}_2\text{Ar}_{\text{calix}[6]\text{areno}}$, $J = 14.2$ Hz), 2.10-2.01 (m, 4H, $\text{ArOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.39 [s, 36H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 1.27 (t, 3H, $\text{ArOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $J = 7.3$ Hz), 1.04 (t, 3H, $\text{ArOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $J = 6.9$ Hz), 1.09 (t, 24H, $\text{ArOCH}_2\text{CH}_3$, $J = 6.8$ Hz), 0.86 [s, 72H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$].

^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3 , 298 K) δ : 152.5, 152.3, 152.0, 147.6, 145.7, 144.9, 139.1, 133.6, 133.4, 132.9, 132.8, 130.3, 128.2 (ArC), 128.9, 128.0, 127.8, 125.3, 125.0, 124.1, 112.3, 107.4 (ArCH), 78.4 ($\text{ArOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 71.9 ($\text{ArOCH}_2\text{m-xililenil}$), 68.8 ($\text{ArOCH}_2\text{CH}_3$), 48.7 (ArCH_2NHAr), 34.3, 34.0 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 31.7, 31.3 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 31.5 ($\text{ArCH}_2\text{Ar}_{\text{calix}[4]\text{areno}}$), 30.2, 28.8 ($\text{ArCH}_2\text{Ar}_{\text{calix}[6]\text{areno}}$), 23.5 ($\text{ArOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 15.7 ($\text{ArOCH}_2\text{CH}_3$), 10.9 ($\text{ArOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

EM (MALDI-TOF) m/z : 2960.1 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 100%).

Análisis elemental

Calculado para $\text{C}_{200}\text{H}_{250}\text{N}_2\text{O}_{16} \cdot \frac{1}{2}\text{CH}_2\text{Cl}_2$ C 80.79; H 8.49; N 0.94

Hallado C 80.90; H 8.66; N 0.99

Compuesto (76)

Se prepara según el *procedimiento L* a partir de **20** (100.0 mg, 0.083 mmol), el trialdehído **72** (13.3 mg, 0.018 mmol), NaBH(OAc)₃ (17.6 mg, 0.083 mmol). Tras 11 días de reacción a 70°C y el tratamiento correspondiente, el residuo obtenido se pasa por una columna de exclusión por tamaño (GPC) empleando Bio-Beads SX-1 (tolueno), y finalmente, se purifica mediante sucesivas rescristalizaciones en CH₂Cl₂/MeOH, obteniéndose **76** como un sólido blanco (9.2 mg, 12%).

P.f. > 170°C desc.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K) δ 7.26 (s, 12H, ArH_{calix[6]areno}), 7.11 (d, 6H, ArH, J = 8.4 Hz), 6.86 (s, 3H, ArH_{CTV}), 6.82 (s, 18H, ArH_{calix[6]areno} + ArH), 6.74 (s, 12H, ArH_{calix[6]areno}), 6.64 (s, 3H, ArH_{CTV}), 6.50 (s, 3H, ArNH), 4.59 (s, 3H, ArH_{xililenil}), 4.42-4.24 (m, 21H, ArCH₂Ar_{calix[6]areno} + ArH₂Ar_{CTV}), 4.07 (s, 12H, ArOCH_{2m-xililenil}), 3.63 (s, 9H, ArOCH₃), 3.58-3.47 (m, 24H, ArOCH₂CH₃), 3.38-3.29 (m, 16H, ArH₂Ar_{calix[6]areno} + ArH₂Ar_{CTV}), 3.18 (d, 6H, ArH₂Ar_{calix[6]areno}, J = 14.2 Hz), 1.36 [s, 54H, C(CH₃)₃], 1.01 (t, 36H, ArOCH₂CH₃, J = 6.9 Hz), 0.84 [s, 108H, C(CH₃)₃].

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 298 K) δ 153.1, 152.6, 148.2, 146.0, 139.5, 135.4, 133.7, 133.2, 133.1 (ArC), 128.4, 125.4, 124.4, 117.6, 114.5, 111.7, 107.4 (ArCH), 74.1 (ArOCH_{2m-xililenil}), 68.9 (ArOCH₂CH₃), 56.4 (ArOCH₃), 53.9 (ArCH₂NHAr), 36.6 (ArH₂Ar_{CTV}), 34.3, 34.0 [C(CH₃)₃], 32.0, 31.4 [C(CH₃)₃], 30.4, 29.1 (ArCH₂Ar_{calix[6]areno}), 15.9 (ArOCH₂CH₃).

EM (MALDI-TOF) m/z : 4364.1 ([M+AcOH+Na]⁺, 100%).

Procedimiento general para la formación de la sal de diazonio de la amina 20

Procedimiento M: Se agita durante 30 min a temperatura ambiente una disolución formada por la amina **20** o la 3,5-dimetianilina en THF (25.0 mM) y HCl concentrado (3 gotas/0.0208 mmol de amina, ~ 235 equiv). A continuación se adiciona a 2°C (en el interior de la disolución) nitrito sódico acuoso (2.3 equiv, 0.7 M). La mezcla de reacción se agita durante 30-40 min entre 2-5°C, obteniéndose una suspensión formada por la sal de diazonio de la amina correspondiente, que se mantiene a 2°C y se utiliza inmediatamente sin purificación previa.

5,11,17,23,29,35-Hexa-*terc*-butil-37,38,40,41-tetraetiloxi-39,42-{5-[(4-hidoxi-3,5-dimetil)fenilazo]-1,3-fenilenbis(metilenoxi)}calix[6]areno (78)

Se agita, a temperatura ambiente durante 10 min, una suspensión formada por 2,6-dimetil fenol (3.0 mg, 0.025 mmol) y NaOAc (404.4 mg, 4.930 mmol) en DMF/MeOH (3:2) (1.3 ml). La mezcla se enfría a 2°C y sobre ella se adiciona lentamente y controlando el pH, la suspensión de la sal de diazonio de la amina **20** (25.0 mg, 0.021 mmol) preparada por el *procedimiento M*, y se agita en estas condiciones durante 40 min (2-5°C), y a temperatura ambiente durante 30 min. Se adiciona HCl 25% (hasta pH ácido), y se calienta a reflujo durante 1h. Se filtra el precipitado rojo aparecido y se purifica por cristalización en EtOH/CHCl₃ (22.4 mg, 80%).

P.f. >240°C desc.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K) δ : 7.78 (s, 2H, ArN=NArH_{orto}), 7.65 (s, 2H, ArN=NArH_{orto}), 7.37 (s, 4H, ArH_{calix[6]areno}), 6.89 (s, 4H, ArH_{calix[6]areno}), 6.84 (s, 4H, ArH_{calix[6]areno}), 5.44 (s, 1H, ArH_{xililenil}), 4.93 (s, 1H, ArOH), 4.50 (d, 4H, ArCH₂Ar, *J* = 15.8 Hz), 4.34 (d, 2H, ArCH₂Ar, *J* = 14.5 Hz), 4.28 (s, 4H, ArOCH_{2m-xililenil}), 3.61 (m, 8H, ArOCH₂CH₃), 3.45 (d, 4H, ArCH₂Ar, *J* = 15.8 Hz), 3.24 (d, 2H, ArCH₂Ar, *J* = 14.5 Hz), 2.35 (s, 6H, ArCH₃), 1.46 [s, 18H, C(CH₃)₃], 1.04 (t, 12H, , ArOCH₂CH₃, *J* = 6.9 Hz), 0.92 [s, 36H, C(CH₃)₃].

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 298 K) δ : 152.3, 145.9, 145.0, 138.2, 133.4, 132.9, 132.8 (ArC), 128.0, 125.0, 124.1, 123.5, 122.4, 117.3 (ArCH), 71.7 (ArOCH₂Ar), 68.7 (ArOCH₂CH₃), 34.3, 34.0 [C(CH₃)₃], 31.7, 31.3 [C(CH₃)₃], 30.9, 29.7 (ArCH₂Ar), 16.0 (ArCH₃), 15.5 (ArOCH₂CH₃).

UV-Vis (ArN=NAr, CH₂Cl₂, 10⁻⁵M): λ = 353 nm (ϵ = 17730 M⁻¹cm⁻¹), λ = 438 nm (ϵ = 1146 M⁻¹cm⁻¹).

EM (MALDI-TOF) *m/z*: 1358.9 ([M+Na]⁺, 100%), 1335.9 ([M+H]⁺, 39%).

Análisis elemental

Calculado para C₉₀H₁₁₄N₂O₇ · ½(EtOH·CHCl₃) C 77.47; H 8.35; N 1.97

Hallado C 77.27; H 8.85; N 1.78

Compuesto (28)

Se agita durante 30 min una suspensión formada por el calix[4]areno **1** (24.6 mg, 0.058 mmol) y NaOAc (600.0 mg, 7.312 mmol) en DMF/MeOH (3:2) (5.1 ml). La mezcla se enfría a 2°C y sobre ella se adiciona lentamente y controlando el pH, la suspensión de la sal de diazonio de la amina **20** (tres porciones de 150.0 mg, 6 equiv) preparada por el *procedimiento M*, se agita en estas condiciones durante 2 h (2-5°C), y entre 5-15°C durante 12 h dejando a continuación que alcance temperatura ambiente. Se adiciona HCl al 25% y la mezcla se calienta a 60°C durante 1 h. Se filtra el precipitado aparecido y el sólido coloreado se purifica inicialmente por precipitación en MeOH/H₂O, a continuación se realizan 4 columnas de exclusión por tamaño (GPC) empleando Bio-Beads SX-1 (tolueno), seguidas de una purificación por cromatografía en capa fina preparativa [gel de sílice, Hexano/THF (3:1)→(2:1)], y por último se tritura en MeOH obteniéndose **28** como un sólido naranja (78.5 mg, 26%), y el compuesto **79** como subproducto (21.1 mg, 9%)

P.f. > 200°C desc.

¹H-NMR (500 MHz, CD₂Cl₂, 263 K) δ : 10.5 (s, 4H, ArOH), 7.90 (s, 4H, ArN=NArH_{calix[4]areno}), 7.75 (s, 4H, ArN=NArH_{calix[4]areno}), 7.36 (s, 16H, ArH_{calix[6]areno}), 6.88 (s, 16H, ArH_{calix[6]areno}), 6.82 (s, 16H, ArH_{calix[6]areno}), 5.18 (sa, 4H, ArH_{xililenil}), 4.50-4.41 (2 d, 20H, ArCH₂Ar_{calix[4]areno} + ArCH₂Ar_{calix[6]areno}), 4.24 (s, 16H, ArOCH_{2m-xililenil}), 3.96 (d, 4H, ArCH₂Ar_{calix[4]areno}, $J = 14.2$ Hz), 3.49-3.37 (sa + d, 48H, ArCH₂CH₃ + ArCH₂Ar_{calix[6]areno}), 3.16 (d, 8H, ArCH₂Ar_{calix[6]areno}, $J = 14.1$ Hz), 1.42 [s, 72H, C(CH₃)₃], 0.91 [s, 192 H, ArOCH₂CH₃ + C(CH₃)₃].

¹³C-NMR (125 MHz, CD₂Cl₂, 263 K) δ : 152.6, 152.5, 152.0, 151.7, 148.2, 146.1, 145.1, 139.6, 135.3, 133.2, 132.9 (ArC), 128.6, 128.4, 125.3, 124.9, 124.3, 117.7 (ArCH), 71.4 (ArOCH_{2m-xililenil}), 69.1 (ArOCH₂CH₃), 34.5, 34.2 [C(CH₃)₃], 32.4 (ArCH₂Ar_{calix[4]areno}), 30.1, 28.7 (ArCH₂Ar_{calix[6]areno}), 31.8, 31.2 [C(CH₃)₃], 15.7 (ArOCH₂CH₃).

UV-Vis (ArN=NAr, CH₂Cl₂, 10⁻⁵M): $\lambda = 346$ nm ($\epsilon = 62665$ M⁻¹cm⁻¹), $\lambda = 430$ nm ($\epsilon = 4244$ M⁻¹cm⁻¹).

EM (MALDI-TOF) m/z : 5300.4 ([M+Na]⁺, 100%), 4102.5 ([M-NC₈₂H₁₀₅O₆+Na]⁺, 20%).

Análisis elemental

Calculado para	$C_{356}H_{440}N_8O_{28} \cdot \frac{1}{2}CH_2Cl_2$	C 79.93; H 8.31; N 2.19
Hallado		C 79.63; H 8.37; N 2.23

Compuesto (79)

P.f. 218°C desc.

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 298 K) δ : 10.46 (sa, 4H, ArOH), 7.91-7.79 (s, 12H, $ArH_{orto-N=N}$), 7.37 (s, 12H, $ArH_{calix[6]areno}$), 6.04-6.67 (m, 27H, $ArH_{calix[6]areno}$ y $ArH_{calix[4]areno}$), 5.50 (s, 1H, $ArH_{xililenil}$), 5.46 (s, 2H, $ArH_{xililenil}$), 4.56-4.41 (m, 16H, $ArCH_2Ar_{calix[6]areno}$, $ArCH_2Ar_{calix[4]areno}$), 4.38-4.22 (m, 18H, $ArOCH_{2m-xililenil}$, $ArCH_2Ar_{calix[6]areno}$), 3.91 (sa, 2H, $ArCH_2Ar_{calix[4]areno}$), 3.68-3.54 (m, 24H, $ArOCH_2CH_3$), 3.44 (d, 12H, $ArCH_2Ar_{calix[6]areno}$, $J = 15.6$ Hz), 3.28-3.14 (m, 2H, $ArCH_2Ar_{calix[6]areno} + ArCH_2Ar_{calix[4]areno}$), 1.47 [s, 54H, $(C(CH_3)_3)$], 1.04-0.96 [m, 144H, $ArOCH_2CH_3 + C(CH_3)_3$].

^{13}C -NMR (125 MHz, $CDCl_3$, 298 K) δ : 152.5, 152.3, 151.8, 145.9, 144.9, 139.4, 133.4, 132.9, 132.8 (ArC), 129.6, 128.0, 125.0, 124.1, 117.4 (ArCH), 71.3 ($ArOCH_{2m-xililenil}$), 68.7 ($ArOCH_2CH_3$), 34.3, 34.0 [$C(CH_3)_3$], 31.8, 31.7, 31.28, 31.26 [$C(CH_3)_3$], 30.2, 29.7, 29.4, 28.7 ($ArCH_2Ar$), 15.6 ($ArOCH_2CH_3$).

EM (MALDI-TOF) m/z : 4088.7 ($[M+Na]^+$, 25%).

Maldi (HRMS) m/z :

Calculadas para	$C_{274}H_{336}N_6O_{22}Na$:	4088.536
Hallada		4088.536

Compuesto (27)

Se agita, durante 20 min a temperatura ambiente, una suspensión formada por el calix[6]areno **10** (22.0 mg, 0.026 mmol) y NaOAc (150 mg, 1.828 mmol), en DMF/MeOH (8:5) (2.6 ml, $10^{-2}M$). La mezcla se enfría a 2°C y sobre ella se adiciona lentamente y controlando el pH, la suspensión de la sal de diazonio de la amina **20** (dos porciones de 100.0 y otra de 50.0 mg, 4.5 equiv) preparada por el

procedimiento M. La mezcla de reacción se agita entre 2-10°C durante 18 h, y posteriormente 24 h a temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo se adiciona HCl al 25% y se calienta a 60°C durante 1h. Se deja enfriar y se filtra el precipitado aparecido. El sólido coloreado obtenido se purifica inicialmente por precipitación en MeOH/H₂O, a continuación se realizan 3-4 columnas de exclusión por tamaño (GPC) empleando Bio-Beads SX-1 (tolueno), donde se separa el producto final de los productos parciales de reacción, a continuación se somete a una purificación por cromatografía en capa fina preparativa (gel de sílice, Hexano/THF 4:1→3:1), y por último se tritura en MeOH, obteniéndose **27** como un sólido amarillo (10.0 mg, 9%) y como subproducto **80** (14.6 mg, 17%).

P.f. > 220°C desc.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K) δ : 7.79-7.75 (3 s, 15H, ArN=NArH_{orto} + ArOH), 7.36 (s, 12H, ArH), 7.10 (s, 6H, ArH), 6.89 (s, 12H, ArH), 6.84 (s, 12H, ArH), 5.46 (s, 3H, ArH_{xililililil}), 4.5 (d, 12H, ArCH₂Ar, J = 15.4 Hz), 4.35-4.28 (d + s, 18H, ArCH₂Ar + ArOCH_{2m-xililililil}), 4.02 (sa, 12H, ArCH₂Ar), 3.60 (m, 24H, ArOCH₂CH₃), 3.45 (d, 12H, ArCH₂Ar, J = 15.5 Hz), 3.24 (d, 6H, ArCH₂Ar, J = 14.1 Hz), 1.45 [s, 108H, C(CH₃)₃], 1.15 [s, 27H, C(CH₃)₃], 1.04 (t, 48H, ArOCH₂CH₃, J = 6.9 Hz), 0.92 [s, 54H, C(CH₃)₃].

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 298 K) δ : 155.5, 152.6, 152.3, 151.9, 147.8, 146.3, 146.0, 145.0, 139.3, 133.5, 132.9, 132.8, 132.0 (ArC), 128.1, 127.5, 126.0, 125.0, 124.3, 124.1, 117.4 (ArCH), 71.5 (ArOCH_{2m-xililililil}), 68.8 (ArOCH₂CH₃), 61.6 (ArOCH₃), 34.4, 34.3, 34.0 [C(CH₃)₃], 31.1, 30.2, 28.7 (ArCH₂Ar), 31.7, 31.4, 31.3 [C(CH₃)₃], 15.6 (ArOCH₂CH₃).

UV-Vis (ArN=NAr, CH₂Cl₂, 10⁻⁵M): λ = 360 nm (ϵ = 58616 M⁻¹cm⁻¹), λ = 447 nm (ϵ = 3485 M⁻¹cm⁻¹).

EM (MALDI-TOF) m/z : 4510.9 ([M+Na]⁺, 50%), 3288.1 ([M-NC₈₂H₁₀₅O₆+H]⁺, 25%), 1225.8 ([NC₈₂H₁₀₅O₆•+2H+Na]⁺, 100%).

Análisis elemental

Calculado para C₃₀₃H₃₇₈N₆O₂₄ · ½(CHCl₃.Hexano) C 79,32; H 8,44; N 1.78

Hallado C 79.28; H 9.00; N 1.69

Compuesto (80)

P.f. > 180°C desc.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K) δ : 8.93 (s, 1H, ArOH), 8.13 (s, 2H, ArOH), 7.88-7.80 (m, 8H, ArH_{orto-N=N}), 7.44-7.36 (m, 10H, ArH_{dendrón} + ArH_{núcleo}), 7.13-7.00 (m, 7H, ArH_{núcleo}), 6.94 (s, 8H, ArH_{dendrón}), 6.89 (s, 8H, ArH_{dendrón}), 5.50 (s, 2H, ArH_{xililenil}), 4.55 (d, 8H, ArCH₂Ar_{dendrón}, J = 15.4 Hz), 4.43-4.27 (m, 12H, ArCH₂Ar_{dendrón} y ArOCH_{2m-xililenil}), 4.08 (sa, 6H, ArCH₂Ar_{núcleo}), 3.99-3.98 (m, 6H, ArCH₂Ar_{núcleo}), 3.83 (s, 3H, ArOCH₃), 3.72-3.46 (m, 30H, ArOCH₃, ArCH₂Ar_{dendrón}, ArOCH₂CH₃), 3.29 (d, 4H, ArCH₂Ar_{dendrón}, J = 14.2 Hz), 1.51 (s, 36H, [C(CH₃)₃]), 1.20, 1.13 [s, 27H, C(CH₃)₃], 1.09 (t, 24H, ArOCH₂CH₃, J = 6.9 Hz), 0.97 [s, 72H, C(CH₃)₃].

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 298 K) δ : 155.3, 152.6, 152.3, 152.1, 151.9, 148.2, 148.0, 146.4, 146.0, 145.0, 140.4, 139.4, 135.8, 133.4, 132.9, 132.7, 132.3, 131.7, 130.94, 128.3, 128.15, 128.08, 127.4, 127.1 (ArC), 130.90, 128.9, 128.1, 126.9, 126.6, 125.9, 125.8, 125.6, 125.1, 124.8, 124.6, 124.1, 117.4, 117.2 (ArCH), 71.4 (ArOCH_{2m-xililenil}), 68.8 (ArOCH₂CH₃), 61.9, 61.5 (OCH₃), 34.9, 34.34, 34.26, 34.0 [C(CH₃)₃], 31.7, 31.34, 31.27 [C(CH₃)₃], 31.9, 31.2, 30.9, 30.6, 30.2, 29.7, 29.4, 28.7 (ArCH₂Ar), 15.6, 14.1, 138 (ArOCH₂CH₃).

EM (MALDI-TOF) m/z : 2074.3 ([M-NC₈₂H₁₀₅O₆]⁺, 100%), 3297.0 ([M+Na]⁺, 90%), 3341.9 ([M+3Na-2H]⁺, 50%), 3275.0 ([M+H]⁺, 20%).

Análisis elemental

Calculado para	C ₂₂₁ H ₂₇₄ N ₄ O ₁₈ · ½CHCl ₃	C 79.79; H 8.30; N 1.68
Hallado		C 79.76; H 8.60; N 1.77

Procedimiento general para la síntesis de los derivados O-alkilado de 28

Procedimiento N: Se agita bajo atmósfera de argón durante 10 min, una mezcla formada por **28** (1 equiv) e NaH (suspensión en aceite mineral al 60%) (4 equiv), en DMF anhidra (1.5-3.0 × 10⁻³ M). A continuación se adiciona yoduro de propilo (3-4 equiv) y la mezcla de reacción se agita entre 25-40°C durante un tiempo determinado, en cada uno de los casos, controlando la reacción por TLC. Transcurrido este tiempo se adiciona H₂O, y HCl 1N y se agita durante 30 min más.

Se filtra el precipitado anaranjado aparecido y se tritura en MeOH. El sólido obtenido, que contiene diferentes proporciones de **83** y **84** en función del tiempo y temperatura empleada, se purifica por cromatografía en capa fina preparativa (gel de sílice, Hexano/THF 7:1→7:4).

Compuesto (**83**)

Se preparó según el *procedimiento N* por reacción de **28** (20.0 mg, 3.788 μ mol), NaH (suspensión en aceite mineral al 60%) (0.6 mg, 15.153 mmol), y yoduro de propilo (1.1 μ l, 11.364 μ mol) en DMF anhidra (2.5 ml, 1.5×10^{-3} M). La mezcla de reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante 5 horas (hasta la aparición de evidencias de **84** por TLC). El crudo de reacción se purificó por cromatografía en capa fina preparativa y finalmente se trituró en MeOH, obteniéndose **83** (9.5 mg, 47%).

P.f. >174°C desc.

¹H-NMR (500 MHz, C₂D₂Cl₄, 340 K) δ : 8.85 (s, 2H, ArOH), 7.87 (s, 2H, ArN=NArH_{calix[4]areno}), 7.73 (s, 2H, ArN=NArH_{calix[6]areno}), 7.62-7.60 (2 s, 4H, ArN=NArH_{calix[4,6]areno}), 7.26 (s, 8H, ArH_{calix[6]areno}), 7.19 (s, 8H, ArH_{calix[6]areno}), 6.83-6.70 (4 s, 32H, ArH_{calix[6]areno}), 5.46 (s, 2H, ArH_{xililenil}), 5.42 (s, 2H, ArH_{xililenil}), 4.45-4.42 (m, 44H, ArCH₂Ar_{calix[4]areno} + ArCH₂Ar_{calix[6]areno} + ArOCH_{2m-xililenil}), 4.15 (m, 4H, ArOCH₂CH₂CH₃), 3.71 (d, 4H, ArCH₂Ar_{calix[4]areno}, $J = 13.0$ Hz), 3.54-3.44 (m, 32H, ArOCH₂CH₃), 3.43- 3.27 (2 d, 16H, ArCH₂Ar_{calix[6]areno}), 3.10-3.07 (2 d, 8H, ArCH₂Ar_{calix[6]areno}), 2.10 (m, 6H, ArOCH₂CH₂CH₃, $J = 5.8$ Hz), 1.39 [s, 36H, C(CH₃)₃], 1.32 [s, 36H, C(CH₃)₃], 0.99 (t, 24H, ArOCH₂CH₃, $J = 7.2$ Hz), 0.91-0.84 [t + 2 s, 192H, ArOCH₂CH₃ + C(CH₃)₃].

¹³C-NMR (125 MHz, C₂D₂Cl₄, 340 K) δ : 152.2, 144.8, 133.5, 133.7 (ArC), 127.9, 125.0, 124.0, 117.4 (ArCH), 78.8 (ArOCH₂CH₂CH₃), 71.6, 71.3 (ArOCH_{2m-xililenil}), 68.6 (ArOCH₂CH₃), 34.1, 33.93, 33.89 [C(CH₃)₃], 32.3 (ArCH₂Ar_{calix[4]areno}), 30.4, 30.3, 29.7, 28.9 (ArCH₂Ar_{calix[6]areno}), 31.75, 31.70, 31.3, 31.2 [C(CH₃)₃], 23.6 (ArOCH₂CH₂CH₃), 15.6, 15.5 (ArOCH₂CH₃), 11.0 (ArOCH₂CH₂CH₃).

UV-Vis (ArN=NAr, CH₂Cl₂, 10⁻⁵M): $\lambda = 345$ nm ($\epsilon = 57346$ M⁻¹cm⁻¹), $\lambda = 443$ nm ($\epsilon = 5132$ M⁻¹cm⁻¹).

EM (MALDI-TOF) m/z : 5386.5 ($[M+Na]^+$, 100%), 1224.9 ($[NC_{82}H_{105}O_6+2H+Na]^+$, 75%).

Maldi (**HRMS**) m/z :

Calculadas para $C_{362}H_{453}N_8O_{28}H$ 5386.439

Hallada 5364.453

Pureza por HPLC: 97.7%

Compuesto (84)

Se preparó según el *procedimiento N* por reacción de **28** (42.0 mg, 7.956 μ mol), NaH (suspensión en aceite mineral al 60%) (1.3 mg, 0.318 μ mol), y yoduro de propilo (3 μ l, 0.318 μ mol) en DMF anhidra (1.2 ml, 3×10^{-3} M). La mezcla de reacción se mantuvo a 40°C durante 3 días (hasta la aparición de evidencias del producto tetra-*O*-alquilado por TLC). El crudo de reacción se purificó por cromatografía en capa fina preparativa y finalmente se trituró en metanol, obteniéndose **84** (25.0 mg, 58%).

Pf. 250-255°C.

1H -NMR (500 MHz, $C_2D_2Cl_4$, 321 K) δ : 7.85-7.83 (2 s, 4H, $ArN=NArH_{calix[4]areno}$), 7.73-7.71 (2 s, 4H, $ArN=NArH_{calix[6]areno}$), 7.54 (s, 4H, $ArN=NArH_{calix[6]areno}$), 7.45 (s, 2H, $ArN=NArH_{calix[4]areno}$), 7.41 (s, 2H, $ArN=NArH_{calix[4]areno}$), 7.25-7.16 (m, 16H, $ArH_{calix[6]areno}$), 6.85-6.63 (2 s + 2 d, 32H, $ArH_{calix[6]areno}$), 5.43-5.34 (3 s, 4H, $ArH_{xililenil}$), 4.59 (d, 2H, $ArCH_2Ar_{calix[4]areno}$, $J = 13.0$ Hz), 4.46-4.05 (m, 44H, $ArCH_2Ar_{calix[4]areno} + ArCH_2Ar_{calix[6]areno} + ArOCH_2m-xililenil$), 3.94-3.78 (m, 6H, $ArOCH_2CH_2CH_3$), 3.63 (d, 2H, $ArCH_2Ar_{calix[4]areno}$, $J = 12.2$ Hz), 3.59-2.89 (m, 58H, $ArCH_2CH_3 + ArCH_2Ar_{calix[4]areno} + ArCH_2Ar_{calix[6]areno}$), 2.30-2.20 (m, 2H, $ArOCH_2CH_2CH_3$), 2.06-1.88 (2 m, 4H, $ArOCH_2CH_2CH_3$), 1.40, 1.38 [2 s, 36H, $C(CH_3)_3$], 1.32 [s, 18H, $C(CH_3)_3$], 1.16-0.98 (m, 9H, $ArOCH_2CH_2CH_3$), 0.94-0.80 [t + 2 s, 192H, $ArOCH_2CH_3 + C(CH_3)_3$].

^{13}C -NMR (125 MHz, $C_2D_2Cl_4$, 321 K) δ : 152.3, 152.1, 145.7, 144.8, 144.7, 139.2, 133.4, 132.7 (ArC), 128.0, 125.0, 124.8, 124.0, 117.3 (ArCH), 78.5, 77.5 ($ArOCH_2CH_2CH_3$), 71.2 ($ArOCH_2m-xililenil$), 68.7 ($ArOCH_2CH_3$), 34.2, 34.1, 33.93, 33.89 [$C(CH_3)_3$], 32.0, 32.5 ($ArCH_2Ar_{calix[4]areno}$), 31.8, 31.7, 31.3 [$C(CH_3)_3$], 30.2, 29.8, 29.4, 28.7

(ArCH₂Ar_{calix[6]areno}), 23.5, 22.8 (ArOCH₂CH₂CH₃), 15.66, 15.62, 15.60 (ArOCH₂CH₃), 10.8 (ArOCH₂CH₂CH₃).

UV-Vis (ArN=NAr, CH₂Cl₂, 10⁻⁵M): λ = 338 nm (ε = 56513 M⁻¹cm⁻¹), λ = 436 nm (ε = 4093 M⁻¹cm⁻¹).

EM (MALDI-TOF) *m/z*: 5428.5 ([M+Na]⁺, 100%), 5406.5 [M+H]⁺, 25%), 4026.7 ([M-NC₈₂H₁₀₅O₆+2H]⁺, 25%), 1225.7 (NC₈₂H₁₀₅O₆+2H+Na]⁺, 40%).

Análisis elemental

Calculado para C₃₆₅H₄₅₈N₈O₂₈ · 2CHCl₃ C 78.09; H 8.21; N 1.99

Hallado C 77.98; H 8.65; N 1.96

Compuesto (85)

En un tubo cerrado se agita, durante 30 min a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón, una suspensión formada por **27** (20.5 mg, 4.567 μmol) e NaH (suspensión en aceite mineral al 60%) (1.2 mg, 27.404 μmol) en DMF anhidra (1.7 ml), a continuación se adiciona MeI (1.7 μl) y se agita durante 24 horas. Se añade H₂O y HCl 1N y se filtra el precipitado aparecido. El sólido se purifica por recristalización en CH₂Cl₂/MeOH, obteniéndose **85** como un sólido amarillo (16.0 mg, 77%)

P.f. > 240°C desc.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K) δ: 7.80 (s, 6H, ArN=NArH_{orto}), 7.73 (s, 6H, ArN=NArH_{orto}), 7.36 (s, 12H, ArH), 6.96 (s, 6H, ArH), 6.89 (s, 12H, ArH), 6.83 (s, 12H, ArH), 5.48 (s, 3H, ArH_{xililenil}), 4.95 (d, 12H, ArCH₂Ar, *J* = 15.4 Hz), 4.35-4.28 (d + s, 18H, ArCH₂Ar + ArOCH_{2m-xililenil}), 4.04 (sa, 12H, ArCH₂Ar), 3.64-3.56 (m, 24H, ArOCH₂CH₃), 3.45-3.43 (d + s, 21H, ArCH₂Ar + ArOCH₃), 3.24 (d, 6H, ArCH₂Ar, *J* = 13.6 Hz), 3.00 (sa, 9H, ArOCH₃), 1.45 [s, 54H, C(CH₃)₃], 1.54 [s, 27H, C(CH₃)₃], 1.04 (t, 36H, ArOCH₂CH₃, *J* = 6.9 Hz), 0.92 [s, 108H, C(CH₃)₃].

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 298 K) δ: 152.3, 146.0, 145.0, 139.4, 135.3, 133.4, 132.9, 132.8 (ArC), 128.0, 125.4, 125.0, 124.1, 117.6 (ArCH), 71.4 (ArOCH_{2m-xililenil}), 68.8 (ArOCH₂CH₃), 60.3, 60.2 (ArOCH₃), 34.3, 34.2, 34.0 [C(CH₃)₃], 31.9

(ArCH₂Ar_{calixnúcleo}), 30.2, 29.7 (ArCH₂Ar), 31.7, 31.4, 31.3 [C(CH₃)₃], 15.6 (ArOCH₂CH₃).

UV-Vis (ArN=NAr, CH₂Cl₂, 10⁻⁵M): λ = 347 nm (ϵ = 67650 M⁻¹cm⁻¹), λ = 438 nm (ϵ = 3617 M⁻¹cm⁻¹).

EM (MALDI-TOF) *m/z*: 4552,9 ([M+Na]⁺, 100%), 4529,9 ([M+H]⁺, 15%), 4552,9 ([M-C₈₂H₁₀₇NO₆+H]⁺, 20%).

Análisis elemental

Calculado para	C ₃₀₈ H ₃₈₄ N ₆ O ₂₄ · ½CDCl ₃	C 80,20; H 8,44; N 1.83
Hallado		C 79.90; H 8.83; N 1.70

4-Hidroxi-3,3',5,5'-tetrametil azobenceno (86)

Se agita a temperatura ambiente durante 10 min una suspensión formada por 2,6-dimetilfenol (252.0 mg, 2.063 mmol) y NaOAc (680.0 mg, 8.286 mmol) en 5.1 DMF/MeOH (3:2). La mezcla se enfría a 2°C y sobre ella se adiciona lentamente y controlando el pH, la suspensión de la sal de diazonio de la 3,5-dimetilanilina (300.0 mg, 2.475 mmol) preparada por el *procedimiento M*. La mezcla de reacción se agita durante 1 h entre 2-5°C. Transcurrido ese tiempo se adiciona HCl al 25% y se calienta a 60°C durante 40 min. Se deja enfriar y se filtra el precipitado aparecido, el sólido coloreado obtenido se purifica por cromatografía en columna (gel de sílice Hexano/CHCl₃, 6:4) y posteriormente se tritura en hexano, obteniéndose **86** como un sólido naranja (342.1 mg, 70%).

P.f. 136-139°C

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, 298 K) δ : 7.60 (s, 2H, ArH), 7.48 (s, 2H, ArH), 7.08 (s, 1H, ArH), 4.97 (s, 1H, ArOH), 2.40 (s, 6H, ArCH₃), 2.34 (s, 6H, ArCH₃).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, 298 K) δ : 154.9, 153.0, 146.4 (ArC), 132.0, 123.6, 120.6 (ArCH), 21.3, 16.0 (ArCH₃).

UV-Vis (ArN=NAr, CH₂Cl₂, 10⁻⁵M): λ = 353 nm (ϵ = 21252 M⁻¹cm⁻¹), λ = 445 nm (ϵ = 787 M⁻¹cm⁻¹).

EM (FAB⁺) *m/z*: 255.2 ([M+H]⁺, 100%)

Análisis elemental

Calculado para $C_{64}H_{74}N_8O_5 \cdot \frac{1}{4}H_2O$ C 74,25; H 7,20; N 10,82

Hallado C 74,25; H 7,20; N 10,82

3,3',5,5'-Tetrametil-4-propiloxi azobenceno (87)

Se calienta durante 30 min a 70°C bajo atmósfera de argón, una disolución formada por el fenol **86** (100.0 mg, 0.393 mmol) y K_2CO_3 (108.7 mg, 0.876 mmol) en acetonitrilo (5.0 ml), a continuación se adiciona yoduro de propilo (57 μ l, 0.589 mmol) y se continua la calefacción a 60°C durante 48 h. Se deja enfriar y se agrega H_2O y HCl 3N, y se agita a temperatura ambiente 30 min. A continuación la disolución acuosa se extrae con CH_2Cl_2 (2 x 20 ml), la fase orgánica se lava con H_2O y se seca (Na_2SO_4). Se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo obtenido se tritura en MeOH, obteniéndose **87** como un sólido anaranjado (116.5 mg, 90%).

P.f. 63-65°C

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$, 298 K) δ : 7.60 (s, 2H, ArH), 7.5 (s, 2H, ArH), 7.10 (s, 1H, ArH), 3.79 (m, 2H, $ArOCH_2CH_2CH_3$), 2.41 (s, 6H, $ArCH_3$), 2.37 (s, 6H, $ArCH_3$), 1.86 (m, 2H, $ArOCH_2CH_2CH_3$) 1.10 (t, 3H, $ArOCH_2CH_2CH_3$, $J = 7.47$ MHz).

^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$, 298 K) δ : 158.6, 153.0, 148.6 (ArC), 132.0, 123.3, 120.4 (ArCH), 74.0 (ArO $ArOCH_2CH_2CH_3$), 23.8 ($ArOCH_2CH_2CH_3$), 21.2, 16.5 ($ArCH_3$), 10.6 ($ArOCH_2CH_2CH_3$).

UV-Vis ($ArN=NAr$, CH_2Cl_2 , $10^{-5}M$): $\lambda = 344$ nm ($\epsilon = 26761$ $M^{-1}cm^{-1}$), $\lambda = 438$ nm ($\epsilon = 1407$ $M^{-1}cm^{-1}$).

EM (TOF MS EI+) m/z : 297.2 ($[M+H]^+$, 20%), 296.2 ($[M]^+$, 80%), 163.1 ($[M-C_8H_9N_2]^+$, 100%).

Análisis elemental

Calculado para $C_{19}H_{24}N_2O$ C 76,90; H 8,14; N 9,14

Hallado C 76,99; H 8,16; N 9,45

5,11,17,23,29,35-Hexa-*terc*-butil-37,38,40,41-tetraetiloxi-39,42-{5-[(3,5-dimetil-4-propiloxi)fenilazo]-1,3-fenilenbis(metilenoxi)}calix[6]areno (88)

Se calienta, durante 30 min a 70°C bajo atmósfera de argón, una disolución formada por el fenol **78** (87.5 mg, 0.065 mmol) y K₂CO₃ (18.1 mg, 0.130 mmol) en acetonitrilo/DMF (4:2) (6.0 ml), a continuación se adiciona yoduro de propilo (9 µl, 0.098 mmol) y la mezcla se mantiene a 60°C durante 48 h. Se deja enfriar y se agrega H₂O, y HCl 3N, y se agita a temperatura ambiente 30 min. A continuación la disolución acuosa se extrae con diclorometano (2 x 15 ml), y la fase orgánica se lava con H₂O (20 ml) y se seca (MgSO₄). Se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo obtenido se tritura en MeOH, obteniéndose **88** como un sólido anaranjado (72 mg, 80%).

P.f. 178-181°C.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K) δ : 7.80 (s, 2H, ArN=NArH_{orto}), 7.64 (s, 2H, ArN=NArH_{orto}), 7.37 (s, 4H, ArH_{calix[6]areno}), 6.90 (s, 4H, ArH_{calix[6]areno}), 6.85 (s, 4H, ArH_{calix[6]areno}), 5.46 (s, 1H, ArCH₂Ar), 4.51 (d, 4H, ArCH₂Ar, *J* = 15.4 Hz), 4.34 (d, 2H, ArCH₂Ar, *J* = 14.2 Hz), 4.29 (s, 4H, ArOCH₂*m*-xililenil), 3.80 (t, 2H, ArOCH₂CH₂CH₃, *J* = 6.6 Hz), 3.61 (m, 8H, ArOCH₂CH₃), 3.46 (d, 4H, ArCH₂Ar, *J* = 15.4 Hz), 3.25 (d, 2H, ArCH₂Ar, *J* = 14.2 Hz), 2.38 (s, 6H, ArCH₃), 1.87 (m, 2H, ArOCH₂CH₂CH₃), 1.46 [s, 18H, C(CH₃)₃], 1.12 (t, 2H, ArCH₂CH₂CH₃, *J* = 7.6 Hz), 1.04 (t, 12H, ArOCH₃CH₃, *J* = 6.9 Hz), 0.93 [s, 36H, C(CH₃)₃].

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz, 298 K) δ : 158.4, 152.3, 148.8, 146.0, 145.0, 139.5, 133.5, 132.9, 132.8, 131.7 (ArC), 128.1, 125.0, 124.8, 124.1, 123.3, 117.5 (ArCH), 74.0 (ArOCH₂*m*-xililenil), 71.4 (ArOCH₂CH₂CH₃), 68.8 (ArOCH₂CH₃), 34.3, 34.0 [C(CH₃)₃], 31.7, 31.3 [C(CH₃)₃], 30.2, 29.7 (ArCH₂Ar), 23.7 (ArOCH₂CH₂CH₃), 16.5 (ArCH₃), 15.5 (ArOCH₂CH₃), 10.7 (ArOCH₂CH₂CH₃).

UV-Vis (ArN=NAr, CH₂Cl₂, 10⁻⁵M): λ = 342 nm (ϵ = 23238 M⁻¹cm⁻¹), λ = 442 nm (ϵ = 1246 M⁻¹cm⁻¹).

EM (MALDI-TOF) *m/z*: 1400.9 [M+Na]⁺, 100%), 1379.0 ([M+H]⁺, 70%).

Análisis elemental

Calculado para	C ₉₃ H ₁₂₀ N ₂ O ₇ · ½CHCl ₃	C 78.11; H 8.45; N 1.95
Hallado		C 78.30; H 8.78; N 1.96

25,26,27,28-Tetrahidroxi-5,11,17,23-tetra-(3,5-dimetilfenilazo)calix[4]areno (89)

Se agita a temperatura ambiente durante 20 min una suspensión formada por el fenol **1** (233.5 mg, 0.550 mmol) y NaOAc (600.0 mg, 7.312 mmol) en DMF/MeOH (3:2) (45.6 ml). La mezcla se enfría a 2°C y sobre ella se adiciona lentamente y controlando el pH, la suspensión de la sal de diazonio de la 3,5-dimetianilina (1 porción de 300.0 mg, 4.5 equiv) preparada por el *procedimiento M* descrito anteriormente. La mezcla de reacción se agita entre 2-5°C durante 3 h 30 min. Se deja que alcance temperatura ambiente, se adiciona HCl al 25% y se calienta a 60°C durante 1 h. Se filtra el precipitado aparecido, y el sólido coloreado obtenido se purifica por recristalización en CHCl₃, dando lugar a **89** (392 mg, 75%).

P.f. > 322°C desc.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K) δ : 10.30 (s, 4H, ArOH), 8.00 (s, 8H, ArH), 7.50 (s, 8H, ArH), 7.10 (s, 4H, ArH), 4.43 (sa, 4H, ArCH₂Ar), 3.90 (sa, 4H, ArCH₂Ar), 2.42 (s, 24H, ArCH₃).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 298 K) δ : 153.0, 151.2, 147.9, 138.7, 128.3 (ArC), 132.3, 124.4, 120.4 (ArCH), 31.9 (ArCH₂Ar), 21.2 (ArCH₃).

EM (MALDI-TOF) *m/z*: 975.5 ([M+Na]⁺, 65%), 953.1 ([M+H]⁺, 100%), 834.5 ([M-C₈H₉N]⁺, 20%).

Análisis elemental

Calculado para C₆₀H₅₆N₈O₄ · ½(CHCl₃·H₂O) C 72.33; H 5.82; N 11.15

Hallado C 72.16; H 5.69; N 11.03

26,27,28-Tetrahidroxi-5,11,17,23-tetra-(3,5-dimetilfenilazo)-25-propiloxicalix[4]areno (90)

Se adiciona yoduro de propilo (16.3 µl, 0.168 mmol) sobre una suspensión, bajo atmósfera de argón, formada por **89** (76.3 mg, 0.080 mmol) y carbonato potásico (22.1 mg, 0.168 mmol) en DMF anhidra (3.0 ml). La mezcla de reacción se calienta a 80°C durante 6 h. Transcurrido este tiempo se adiciona agua y HCl 1N y se agita a temperatura ambiente durante 30 min. A continuación se filtra el

precipitado aparecido y el sólido obtenido se purifica por trituración en MeOH para dar lugar a **90** como un sólido naranja (65.2 mg, 82%)

P.f. > 310°C desc.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K) δ : 9.61 (s, 3H, ArOH), 7.84 (d, 2H, ArN=NArH_{calix[4]areno}, J = 2.5 Hz), 7.81 (d, 2H, ArN=NArH_{calix[4]areno}, J = 2.2 Hz), 7.72 (d, 4H, ArN=NArH_{calix[4]areno}, J = 3.5 Hz), 7.48 (s, 4H, -N=NArH), 7.41 (s, 2H, N=NArH), 7.40 (s, 2H, -N=NArH), 7.06 (s, 2H, ArH), 7.04-7.01 (m, 2H, ArH), 4.40 (d, 2H, ArCH₂Ar, J = 12.9 Hz), 3.67 (d, 2H, ArCH₂Ar, J = 14.2 Hz), 4.23 (t, 2H, ArOCH₂CH₂CH₃, J = 6.6 Hz), 3.77 (d, 2H, ArCH₂Ar, J = 14.0 Hz), 3.75 (d, 2H, ArCH₂Ar, J = 13.0 Hz), 2.39 (s, 12H, ArCH₃), 2.35 (s, 6H, ArCH₃), 2.33 (s, 6H, ArCH₃), 2.26 (m, 2H, ArOCH₂CH₂CH₃), 1.36 (t, 3H, ArOCH₂CH₂CH₃, J = 7.6 Hz).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 298 K) δ : 154.0, 153.6, 153.1, 152.9, 151.4, 150.3, 147.8, 147.0, 138.67, 138.66, 138.60, 134.3 (ArC), 132.6, 132.1, 124.41, 124.38, 124.3, 123.9, 120.5, 120.3 (ArCH), 79.5 (OCH₂CH₂CH₃), 32.1 y 31.8 (ArCH₂Ar), 23.4 (OCH₂CH₂CH₃), 21.3, 21.21, 21.18 (ArCH₃), 10.8 (OCH₂CH₂CH₃).

EM (MALDI-TOF) m/z : 1017.5 ([M+Na]⁺, 45%), 995.5 ([M+H]⁺, 100%).

UV-Vis (ArN=NAr, CH₂Cl₂, 10⁻⁵M): λ = 338 nm ($\epsilon_{\pi-\pi^*}$ = 76668 M⁻¹cm⁻¹), λ = 436 nm ($\epsilon_{n-\pi^*}$ = 4301 M⁻¹cm⁻¹).

Análisis elemental

Calculado para C₆₃H₆₂N₈O₄ · ½H₂O C 75.35; H 6.36; N 11.16

Hallado C 75.41; H 6.52; N 10.93

Compuesto (29)

Sobre una disolución a 10-15°C, bajo atmósfera de argón formada por trifosgeno (3.8 mg, 0.023 mmol) en CH₂Cl₂ seco (0.48 ml), se adiciona lentamente (25 μ l/min) una mezcla de la amina **20** (74.3 mg, 0.0618 mmol), DIEA anhidra (24 μ l, 0.1373 mmol) en CH₂Cl₂ seco (0.71 ml). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 15 min y a continuación se adiciona lentamente otra disolución formada por la diamina **9** (18.2 mg, 0.023 mmol) en CH₂Cl₂ seco (0.48 ml). La mezcla de reacción agita en las mismas condiciones durante 24 horas. La mezcla

de reacción se lava sucesivamente con KHSO_4 10%, NaHCO_3 5% y agua, y se seca (MgSO_4). Se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo obtenido se tritura en MeOH. El sólido se purifica mediante tres columnas sucesivas de Bio-Beads en tolueno, y a continuación por cromatografía en columna de gel de sílice empleando un cartucho de relleno de 25 ml con 3 cm de sílice (Hexano/THF, 8:1), obteniéndose **29** (36.9 mg, 49%) y **91** (17.3 mg, 11%) como dos sólidos blancos.

P.f. > 198°C desc.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_2Cl_2 , 298 K) δ : 7.32 (s, 8H, $\text{ArH}_{\text{calix}[6]\text{areno}}$), 7.27 (sa, 2H, NH), 7.11 (s, 4H, $\text{ArH}_{\text{calix}[4]\text{areno}}$), 7.08 (s, 4H, $\text{ArH}_{\text{xililenil}}$), 6.84 (s, 8H, $\text{ArH}_{\text{calix}[6]\text{areno}}$), 6.77 (s, 8H, $\text{ArH}_{\text{calix}[6]\text{areno}}$), 6.10 (s, 2H, NH), 5.88 (s, 4H, $\text{ArH}_{\text{calix}[4]\text{areno}}$), 5.01 (s, 2H, $\text{ArH}_{\text{xililenil}}$), 4.42 (d, 4H, $\text{ArCH}_2\text{Ar}_{\text{calix}[6]\text{areno}}$, $J = 13.5$ Hz), 4.39 (d, 8H, $\text{ArCH}_2\text{Ar}_{\text{calix}[6]\text{areno}}$, $J = 15.5$ Hz), 4.26 (d, 4H, $\text{ArCH}_2\text{Ar}_{\text{calix}[4]\text{areno}}$, $J = 14.1$ Hz), 4.13 (s, 8H, $\text{ArOCH}_2\text{m-xililenil}$), 3.96 (t, 4H, $\text{ArOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $J = 7.2$ Hz), 3.69 (t, 4H, $\text{ArOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $J = 6.2$ Hz), 3.56-3.43 (m, 16H, $\text{ArOCH}_2\text{CH}_3$), 3.37 (d, 8H, $\text{ArCH}_2\text{Ar}_{\text{calix}[6]\text{areno}}$, $J = 15.6$ Hz), 3.19-3.13 (2 d, 8H, $\text{ArCH}_2\text{Ar}_{\text{calix}[6]\text{areno}}$ + $\text{ArCH}_2\text{Ar}_{\text{calix}[4]\text{areno}}$), 1.92-1.82 (m, 8H, $\text{ArOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.38 [s, 36H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 1.34 [s, 18H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 1.30-1.06 (m, 36H, $\text{ArOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ + $\text{ArOCH}_2\text{CH}_3$), 0.88 [s, 72H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$].

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CD_2Cl_2 , 298 K) δ : 156.3(C=O), 154.7, 153.6, 153.0, 146.4, 145.5, 145.2, 139.3, 137.7, 136.7, 135.5, 133.9, 133.5, 133.3, 132.1, 129.5 (ArC), 128.7, 126.6, 125.6, 124.6, 122.7, 117.6, 115.4 (ArCH), 77.4, 76.9 ($\text{ArOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 72.0 ($\text{ArOCH}_2\text{m-xililenil}$), 69.5 ($\text{ArOCH}_2\text{CH}_3$), 34.7, 34.6, 34.5 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 32.2, 32.0, 31.6 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 30.6, 30.3 ($\text{ArCH}_2\text{Ar}_{\text{calix}[6]\text{areno}}$), 29.2 ($\text{ArCH}_2\text{Ar}_{\text{calix}[4]\text{areno}}$), 24.1, 23.5 ($\text{ArOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 16.0 ($\text{ArOCH}_2\text{CH}_3$), 11.3, 10.1 ($\text{ArOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

EM (MALDI-TOF) m/z : 3215.1 ($[\text{M} + \text{Na}]^+$, 100%), 3193.1 ($[\text{M} + \text{H}]^+$, 15%).

Análisis elemental

Calculado para $\text{C}_{216}\text{H}_{282}\text{Cl}_{12}\text{N}_4\text{O}_{19} \cdot 1(\text{MeOH} \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2)$ C 78.39; H 8.59; N 1.69

Hallado C 78.25; H 8.88; N 1.67

Compuesto (91)

P.f. > 242°C desc.

EM (MALDI-TOF) m/z : 2453.6 ($[M+Na]^+$, 100%).

Calculado para	$\text{C}_{165}\text{H}_{212}\text{N}_2\text{O}_{13} \cdot \text{CHCl}_3$	C 78.16; H 8.42; N 1.10
Hallado		C 78.22; H 8.93; N 1.31

Sobre una disolución entre 10-15°C, bajo atmósfera de argón, formada por trifosgeno (13.7 mg, 0.046 mmol) en CH₂Cl₂ seco (0.90 ml), se adiciona lentamente (25 µl/min) una mezcla compuesta por la amina **20** (150.0 mg, 0.125 mmol), DIEA (50 µl, 0.347 mmol) en CH₂Cl₂ seco (1.35 ml). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 15 min y a continuación se adiciona sobre ella lentamente otra disolución formada por la tetramina **5** (17.8 mg, 0.02311 mmol) en CH₂Cl₂ seco (0.90 ml). La mezcla se deja agita a 40°C durante 24 horas. La disolución orgánica se lava sucesivamente con KHSO₄ 10%, NaHCO₃ 5% y agua, y se seca (MgSO₄). Se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo obtenido se tritura en MeOH. El sólido se purifica mediante tres columnas sucesivas de Bio-Beads en tolueno, y a continuación por cromatografía capa fina preparativa, de gel de sílice (Hexano/THF, 6:1), obteniéndose **30** (34.0 mg, 46%) y **91** (40.1 mg, 13%) como dos sólidos blancos.

231

¹H-NMR (500 MHz, CD₂Cl₂, 298 K) δ : 7.33 (s, 16H, ArH_{calix[6]areno}), 7.22 (s, 8H, ArH_{calix[4]areno}), 6.85 (s, 16H, ArH_{calix[6]areno}), 6.78 (s, 16H, ArH_{calix[6]areno}), 6.77 (sa, 8H, NH), 5.03 (s, 4H, ArH_{xilililil}), 4.47 (d, 4H, ArCH₂Ar_{calix[4]areno}, J = 14.2 Hz), 4.39 (d, 16H, ArCH₂Ar_{calix[6]areno}, J = 15.4 Hz), 4.29 (d, 8H, ArCH₂Ar_{calix[6]areno}, J = 13.2 Hz), 4.14 (s, 16H, ArOCH₂*m*-xilililil), 3.85 (t, 4H, ArOCH₂CH₂CH₃, J = 8.5 Hz), 3.58-3.50 (m, 32H, ArOCH₂CH₃), 3.38 (d, 16H, ArCH₂Ar_{calix[6]areno}, J = 15.6 Hz), 3.22-3.14 (2 d, 12H, ArCH₂Ar_{calix[6]areno} + ArCH₂Ar_{calix[4]areno}), 1.92-1.84 (m, 8H, ArOCH₂CH₂CH₃), 1.40 [s, 72H, C(CH₃)₃], 1.06 (t, 48H, ArOCH₂CH₃, J = 7.7 Hz), 0.96 (t, 12H, ArOCH₂CH₂CH₃, J = 7.6 Hz), 0.87 [s, 144H, C(CH₃)₃].

¹³C NMR (125 MHz, CD₂Cl₂, 298 K) δ : 154.1 (C=O), 153.1, 152.9, 152.8, 146.5, 145.6, 139.7, 138.1, 136.9, 133.9, 133.4, 133.33, 133.0 (ArC), 128.7, 125.7, 124.7, 122.0, 117.8, 114.7 (ArCH), 77.4 (ArOCH₂CH₂CH₃), 72.2 (ArOCH₂*m*-xilililil), 69.5 (ArOCH₂CH₃), 34.7, 34.5 [C(CH₃)₃], 32.0, 31.6 [C(CH₃)₃], 30.7, 30.3 (ArCH₂Ar_{calix[6]areno}), 29.8 (ArCH₂Ar_{calix[4]areno}), 23.3 (ArOCH₂CH₂CH₃), 16.0 (ArOCH₂CH₃), 10.7 (ArOCH₂CH₂CH₃).

EM (MALDI-TOF) m/z : 5590.7 ([M + Na]⁺, 100%).

Análisis elemental

Calculado para C₃₇₂H₄₇₂N₈O₃₂ · CH₂Cl₂ C 79.25; H 8.45; N 1.98

Hallado C 79.11; H 8.77; N 1.26

37,38,40,41-Tetraaliloxi-5,11,17,23,29,35-hexa-terc-butil-39,42-bis(4-metilbenciloxi)calix[6]areno (97)

Se calienta a 80°C, bajo atmósfera de argón durante una 1 h, una mezcla formada por **34** (0.1 g, 0.0085 mmol) e NaH (suspensión en aceite mineral al 60%) (27.1 mg, 0.677 mmol) en DMF anhidra (5.0 ml). A continuación se adiciona bromuro de alilo (0.059 ml, 0.678 mmol) y la mezcla de reacción se mantiene en las mismas condiciones durante 1 día. Transcurrido este tiempo, se deja enfriar a temperatura ambiente y se adiciona MeOH. Se elimina el disolvente a presión reducida, y el residuo se reparte entre CHCl₃ y HCl 1N. La fase orgánica se lava sucesivamente con una disolución saturada de cloruro sódico (3 x 15 ml) y con H₂O. La fase orgánica se seca (MgSO₄), se filtra y se elimina el disolvente a presión

reducida. El residuo obtenido se tritura en MeOH y el sólido resultante se recristaliza en CHCl₃/MeOH obteniéndose **97** como un sólido blanco (73.8 mg, 65%).

P.f. 245-247°C.

¹H-RMN (500 MHz, C₂D₂Cl₄, 403 K) δ : 7.43 (d, 4H, ArH, *J* = 7.3 Hz), 7.19 (s, 4H, ArH_{calix[6]areno}), 7.15 (d, 4H, ArH, *J* = 7.3 Hz), 7.07 (s, 4H, ArH_{calix[6]areno}), 6.95 (s, 4H, ArH_{calix[6]areno}), 5.55-5.35 (sa, 4H, -CH=), 4.87 (s, 4H, ArOCH₂-*p*-metilbencil), 4.68-4.55 (sa, 8H, CH₂=), 4.53-4.44 (sa, 8H, ArOCH₂CH=CH₂), 4.20 (d, 4H, ArCH₂Ar), 7.39-3.78 (sa, 2H, ArCH₂Ar), 3.62-3.42 (m, 6H, ArCH₂Ar), 1.16 [s, 36H, C(CH₃)₃], 1.10 [s, 18H, C(CH₃)₃].

¹³C-NMR (125 MHz, C₂D₂Cl₄, 373 K) δ : 153.5, 153.2, 145.9, 145.6, 137.7, 135.5, 133.8, 133.4, 133.3, 133.1 (ArC), 129.4, 128.5, 127.8, 126.3, 125.0 (ArCH), 117.8 (CH₂=), 74.8 (ArOCH₂-*p*-metilbencil), 34.4, 34.2 [C(CH₃)₃], 31.8, 31.7 [C(CH₃)₃], 30.0, 29.8 (ArCH₂Ar), 21.3 (ArCH₃).

EM (MALDI-TOF) *m/z*: 1363.6 ([M+Na]⁺, 100%).

Análisis elemental

Calculado para	C ₉₄ H ₁₁₆ O ₆ · MeOH	C 83.05; H 8.80
Hallado		C 83.16; H 8.74

5,11,17,23,29,35-Hexa-*terc*-butil-37,38,40,41-tetraetiloxi-39,42-bis(4-metilbenciloxi)calix[6]areno (**99**)

Se coloca en el vaso hermético del microondas de síntesis (35 ml) una mezcla formada por **96** (0.5 g, 0.423 mmol) e NaH (dispersión en aceite mineral al 60%, 118.5 mg, 2.962 mmol) en DMF (17.5 ml, anhidra 25 mM) y yoduro de etilo (0.27 ml, 3.385 mmol), se cierra herméticamente y se introduce en el microondas de síntesis. La reacción se programa durante 25 min a 120°C, con una rampa de temperatura de 5 min, y con una potencia máxima de 50 W (Anexo I). Transcurrido este tiempo, se deja enfriar y se adiciona agua y HCl 1M y se agita durante 40 min. Se filtra el precipitado obtenido y el sólido se tritura en Hexano/MeOH, obteniéndose **99** de color blanquecino (487.3 mg, 89%).

P.f. 302-304°C.

¹H-NMR (500 MHz, C₂D₂Cl₄, 398 K) δ : 7.54 (d, 4H, ArH, J = 7.93 Hz), 7.25 (m, 8H, ArH_{calix[6]areno} + ArH), 7.13 (s, 4H, ArH_{calix[6]areno}), 6.97 (s, 4H, ArH_{calix[6]areno}), 4.95 (s, 4 H, ArOCH₂-*p*-metilbencil), 4.27 (d, 4H, ArCH₂Ar, J = 14.0 Hz), 3.93 (sa, 4H, ArCH₂Ar), 3.64 (d, 4H, ArCH₂Ar, J = 14.0 Hz), 2.98 (sa, 8H, ArOCH₂CH₃), 2.42 (s, 6H, ArCH₃), 1.22 [s, 36 H, C(CH₃)₃], 1.15 [s, 18H, C(CH₃)₃], 0.70 (sa, 12H, ArOCH₂CH₃).

¹³C-NMR (125 MHz, C₂D₂Cl₄, 373 K) δ : 153.6, 152.8, 145.9, 145.5, 137.7, 135.6, 133.5, 133.4, 133.1 (ArC), 129.4, 128.4, 127.7 (ArCH), 74.7 (ArOCH₂CH₃), 68.6 (ArOCH₂-*p*-metilbencil), 34.3, 34.2 [C(CH₃)₃], 31.75, 31.72 [C(CH₃)₃], 30.1 (ArCH₂Ar), 21.3 (ArCH₃), 15.6 (ArOCH₂CH₃).

EM (MALDI-TOF) m/z : 1316.7 ([M+Na]⁺, 100%).

Análisis elemental

Calculado para C₉₀H₁₁₆O₆ · H₂O C 82,40; H 9,07

Hallado C 82,23; H 8.98

5,11,17,23,29,35-Hexa-*terc*-butil-37,38,40,41-tetraetiloxi-39,42-dihidroxicalix [6]areno (100)

Se borbotea hidrógeno durante 30 min en una mezcla formada por **99** (3.8 g, 2.939 mmol), Pd(C) al 10% (200.0 mg) en CH₂Cl₂/*i*PrOH (9.5:1.5) (120.0 ml). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2.5 h bajo atmósfera de hidrógeno. Se filtra a vacío sobre celita y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo obtenido se tritura en MeOH para dar lugar a **100** como un sólido blanquecino (3.050 g, 96%).

P.f. > 280°C desc.

¹H-NMR (500 MHz, C₂D₂Cl₄, 403 K) δ : 7.24 (s, 4H, ArH_{calix[6]areno}), 6.96 (s, 8H, ArH_{calix[6]areno}), 6.84 (s, 2H, ArOH), 3.87 (s, 4H, ArCH₂Ar), 3.82 (s, 8H, ArCH₂Ar), 3.57 (c, 8H, ArOCH₂CH₃, J = 7.6 Hz), 1.18 [s, 36H, C(CH₃)₃], 1.10 [s, 18H, C(CH₃)₃], 0.93 (t, 12H, ArOCH₂CH₃, J = 7.0 Hz).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, 298 K) δ : 151.8, 150.0, 146.3, 141.7, 132.8, 127.0 (ArC), 126.0, 125.9, 124.9 (ArCH), 69.5 (ArOCH₂CH₃), 34.0, 33.8 [C(CH₃)₃], 31.5, 31.3 [C(CH₃)₃], 30.9, 29.7 (ArCH₂Ar), 14.9 (ArOCH₂CH₃).

EM (MALDI-TOF) m/z : 1107.7 [M+Na]⁺, 100%).

Análisis elemental

Calculado para C₇₄H₁₀₀O₆ · ½H₂O C 80,54; H 9,32

Hallado C 80,57; H 9,22

11,17,29,35-Tetra-*terc*-butil-37,38,40,41-tetraetiloxi-39,42-dihidroxi-11,29-dinitro calix[6]areno (101)

Se agita a temperatura ambiente una disolución formada por **100** (673 g, 2.081 mmol) en diclorometano (1.2 ml, 0.61 M), sobre la que se adiciona una mezcla recién preparada de ácido nítrico al 65% y ácido sulfúrico concentrado (1:1) (0.26 ml). La mezcla se calienta a 30°C con un baño de agua durante 3 h. Transcurrido este tiempo se adiciona agua y se extrae con diclorometano, la fase orgánica se lava con agua hasta pH neutro y se seca (MgSO₄). Se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo obtenido se tritura en MeOH/H₂O para dar lugar a **101** como un sólido amarillo (431.1 mg, 65%).

P.f. > 258°C desc.

¹H-NMR (500 MHz, C₂D₂Cl₄, 373 K) δ : 8.67 (s, 2H, ArOH), 7.80 (s, 4H, ArH_{calix[6]areno}), 6.94 (s, 4H, ArH_{calix[6]areno}), 6.88 (s, 4H, ArH_{calix[6]areno}), 3.74 (s, 8H, ArOCH₂CH₃) 3.45 (s, 12H, ArCH₂Ar), 0.97 [s, 36H, C(CH₃)₃], 0.79 (s, 12H, ArOCH₂CH₃).

¹³C-NMR (125 MHz, C₂D₂Cl₄, 373 K) δ : 158.5, 151.7, 147.3, 140.6, 133.8, 130.9, 128.8 (ArC), 127.1, 126.1, 124.0 (ArCH), 69.8 (ArOCH₂CH₃), 34.0 [C(CH₃)₃], 31.6, 31.2 (ArCH₂Ar), 31.1 [C(CH₃)₃], 14.7 (ArOCH₂CH₃).

EM (MALDI-TOF) m/z : 1085.6 ([M+Na]⁺, 100%).

Análisis elemental

Calculado para $C_{66}H_{82}N_2O_{10} \cdot H_2O$ C 73.54; H 7.74; N 2.60

Hallado C 73.31; H 7.83; N 2.59

39,42-Diacetoxi-11,17,29,35-tetra-*terc*-butil-37,38,40,41-tetraetiloxi-11,29-dinitro calix[6]areno (**102**)

Sobre una disolución, a 60°C bajo atmósfera de argón, formada por **101** (1.495 g, 1.406 mmol) e NaH (suspensión en aceite mineral al 60%, 562 mg, 14.059 mmol) en THF anhidro (140 ml, 0.01 M), se añade cloruro de acetilo (1.4 ml, 19.682 mmol) y se mantiene en las mismas condiciones durante 24 h. Se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo obtenido se reparte entre CH_2Cl_2/HCl 1 N. La fase orgánica se lava con agua hasta pH neutro, se seca ($MgSO_4$) y se elimina el disolvente a presión reducida. El sólido obtenido se trituta en éter etílico para dar lugar a **102** como un sólido amarillento (1.4 g, 85%).

P.f. > 330°C desc.

1H -NMR (500 MHz, $C_2D_2Cl_4$, 373 K) δ : 7.89 (s, 4H, $ArH_{calix[6]areno}$), 7.02 (d, 4H, $ArH_{calix[6]areno}$, $J = 2.4$ Hz), 6.98 (d, 4H, $ArH_{calix[6]areno}$, $J = 2.4$ Hz), 3.92 (s, 4H, $ArCH_2Ar$), 3.79 (s, 8H, $ArCH_2Ar$), 3.50-3.27 (c, 8H, $ArOCH_2CH_3$, $J = 7.0$ Hz), 2.29 (s, 6H, CH_3CO_2-), 1.20 [s, 36H, $C(CH_3)_3$], 0.82 (t, 12H, $ArOCH_2CH_3$, $J = 6.8$ Hz).

^{13}C -NMR (125 MHz, $C_2D_2Cl_4$, 373 K) δ : 167.7, 151.8, 146.5, 145.6, 136.3, 133.6, 130.5, 123.3 (ArC), 153.1, 127.2, 125.8, 132.3 ($ArCH$), 68.6 ($ArOCH_2CH_3$), 34.0 [$C(CH_3)_3$], 31.7, 30.8 ($ArCH_2Ar$), 31.3 [$C(CH_3)_3$], 20.5 (CH_3CO_2-), 15.1 ($ArOCH_2CH_3$).

EM (MALDI-TOF) m/z : 1169.7 ($[M+Na]^+$, 100%).

Análisis elemental

Calculado para $C_{70}H_{86}N_2O_{12} \cdot \frac{1}{2}CHCl_3$ C 70.15; H 7.72; N 2.32

Hallado C 69.70; H 7.30; N 2.56

39,42-Diacetoxi-11,29-diamino-11,17,29,35-tetra-*terc*-butil-37,38,40,41-tetraetiloxi calix[6]areno (103)

Se agita, bajo atmósfera de argón a 80°C durante una hora, una mezcla formada por **102** (651.0 mg, 0.567 mmol) y SnCl₂·2H₂O (1.456 mg, 5.675 mmol) en AcOEt/tBuOH (9:1) (65.0 ml). A continuación se adiciona, en pequeñas porciones, una mezcla compuesta por NaBH₄ (21.6 mg, 0.567 mmol) en AcOEt (2.0 ml). La mezcla se agita durante 2 h a 60°C. Transcurrido este tiempo se elimina el disolvente a sequedad, se adiciona agua fría y se neutraliza con NaHCO₃ al 5%. Se extrae con AcOEt (2 x 20ml). La fase orgánica se lava con agua, se seca (MgSO₄) y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo obtenido se tritura en Hexano/Et₂O y el sólido se purifica por cromatografía en columna gel de sílice empleando un cartucho de relleno de 10 ml (Hexano/THF 8:1), obteniéndose **103** como un sólido blanco (389 mg, 63%).

P.f. > 280°C desc.

¹H-NMR (500 MHz, C₂D₂Cl₄, 408 K) δ : 7.12 (s, 4H, ArH_{calix[6]areno}), 7.11 (d, 4H, ArH_{calix[6]areno}, J = 2.4 Hz), 5.63 (s, 4H, ArH_{calix[6]areno}), 4.05 (s, 4H, ArCH₂Ar) 3.73-3.69 (m, 8H, ArOCH₂CH₃), 3.64 (s, 8H, ArCH₂Ar), 2.32 (s, 6H, CH₃CO₂-), 1.26 [s, 36H, C(CH₃)₃], 1.15 (t, 12H, ArOCH₂CH₃, J = 6.6 Hz).

¹³C-NMR (125 MHz, C₂D₂Cl₄, 408 K) δ : 169.2, 154.1, 146.2, 145.7, 138.1, 133.2, 131.7 (ArC), 126.8, 125.9, 114.3 (ArCH), 68.7 (ArOCH₂CH₃), 34.0 [C(CH₃)₃], 30.7 (ArCH₂Ar), 31.5 [C(CH₃)₃], 20.4 (CH₃CO₂-), 15.6 (ArOCH₂CH₃).

EM (MALDI-TOF) m/z : 1109.7 [M+Na]⁺, 45%), 1087.7 ([M+H]⁺, 100%).

Análisis elemental

Calculado para C₇₀H₉₀N₂O₈ · ½(CHCl₃·H₂O) C 73.24; H 7.98; N 2.42

Hallado C 73.16; H 8.17; N 2.50

39,42-Diacetoxi-5,17,23,35-tetra-*terc*-butil-37,38,40,41-tetraetiloxi-11,29-bis(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)calix[6]areno (104)

Bajo atmósfera de argón se añade Et₃N (0.15 ml) sobre una suspensión formada por **103** (210 mg, 0.193 mmol), anhídrido ftálico (77.2 mg, 0.521 mmol) y

tamiz molecular en polvo (4 Å) en tolueno anhidro (5.2 ml). La mezcla se calienta a 100°C durante 20 h. A continuación se filtra el tamiz y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo obtenido se tritura en acetonitrilo para dar lugar a **104** como un sólido blanco (194 mg, 75%).

P.f. > 296°C desc.

¹H-NMR (500 MHz, C₂D₂Cl₄, 403 K) δ : 7.91 (m, 4H, ArH_{ftal}), 7.75 (m, 4H, ArH_{ftal}), 7.35 (s, 4H, ArH_{calix[6]areno}), 7.00 (d, 4H, ArH_{calix[6]areno}, J = 2.3 Hz), 6.97 (d, 4H, ArH_{calix[6]}, J = 2.4 Hz), 3.94 (s, 4H, ArCH₂Ar), 3.81 (s, 8H, ArCH₂Ar), 3.50-3.45 (c, 8H, ArOCH₂CH₃, J = 6.9 Hz), 2.08 (s, 6H, CH₃CO₂-), 1.16 [s, 36H, C(CH₃)₃], 0.96 (t, 12H, ArOCH₂CH₃, J = 6.9 Hz).

¹³C-NMR (125 MHz, C₂D₂Cl₄, 373 K) δ : 168.5, 166.5, 153.2, 145.7, 134.9, 133.1, 132.1, 131.3 129.3 (ArC), 134.1, 126.5, 126.1, 125.7, 123.5 (ArCH), 68.7 (ArOCH₂CH₃), 34.0 [C(CH₃)₃], 31.4 [C(CH₃)₃], 31.0 (ArCH₂Ar), 20.6 (CH₃CO₂), 15.3 (ArOCH₂CH₃).

EM (MALDI-TOF) m/z : 1369.7 ([M+Na]⁺, 100%).

Análisis elemental

Calculado para C₈₆H₉₄N₂O₁₂ · ½H₂O C 76.14; H 7.06; N 2.06

Hallado C 75.86; H 7.17; N 2.14

5,17,23,35-Tetra-terc-butil-37,38,40,41-tetraetiloxi-39,42-bis(4-metilbenciloxi)-11,29-dinitrocalix[6]areno (**105**)

Se calienta a 70°C bajo atmósfera de argón durante una 10 min, una mezcla formada por **101** (25.0 mg, 0.023 mmol) e NaH (suspensión en aceite minaral al 60%, 4.7 mg, 0.117 mmol) en THF/DMF anhidros (9:1) (2.5 ml). A continuación se añade bromuro de *p*-metilbencilo (26.1 mg, 0.141 mmol) disuelto en THF (0.25 ml) y la mezcla de reacción se calienta a 70°C durante 18 h. Transcurrido este tiempo, se adiciona agua y HCl 1N y se agita a temperatura ambiente durante 30 min A continuación se reparte la mezcla de reacción entre CH₂Cl₂/H₂O y la fase orgánica se lava varias veces con HCl 1N, con agua y se seca (MgSO₄). Se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo obtenido se tritura en MeOH y en hexano para dar lugar a **105** como un sólido blanquecino (20.1 mg, 60%).

P.f. > 302°C desc.

¹H-NMR (500 MHz, C₂D₂Cl₄, 403 K) δ : 7.79 (s, 4H, ArH_{calix[6]areno}), 7.44 (d, 4H, ArH, J = 7.9 Hz), 7.23 (d, 4H, ArH, J = 7.9 Hz), 7.14 (d, 4H, ArH_{calix[6]areno}, J = 2.3 Hz), 6.97 (d, 4H, ArH_{calix[6]areno}, J = 2.0 Hz), 5.01 (s, 4H, ArOCH₂-*p*-metilbencil), 3.92 (sa, 12H, ArCH₂Ar), 3.10 (sa, 8H, ArOCH₂CH₃), 2.40 (s, 6H, ArCH₃), 1.20 [s, 36H, C(CH₃)₃], 0.70 (s, 12H, ArOCH₂CH₃).

¹³C-NMR (125 MHz, C₂D₂Cl₄, 373 K) δ : 159.7, 153.1, 146.3, 144.0, 138.3, 136.8, 133.8, 131.5 (ArC), 129.4, 128.1, 127.0, 126.6, 123.3 (ArCH), 75.3 (ArOCH₂-*p*-metilbencil), 68.7 (ArOCH₂CH₃), 34.0 [C(CH₃)₃], 31.3 [C(CH₃)₃], 30.8, 29.6 (ArCH₂Ar), 21.1 (ArCH₃), 15.1 (ArOCH₂CH₃).

EM (MALDI-TOF) m/z : 1293.7 ([M+Na]⁺, 100%).

Análisis elemental

Calculado para C₈₂H₉₈N₂O₁₀ · C₆H₁₄ C 77.65; H 8.31; N 2.06

Hallado C 77.81; H 8.99; N 1.83

5,17,23,35-Tetra-*terc*-butil-37,38,40,41-tetraetiloxi-39,42-dihidroxi-11,29-bis(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)calix[6]areno (93)

Se coloca en el vaso del microondas de síntesis (35 ml) una suspensión formada por **101** (343.0 mg, 0.322 mmol) y Pd(C) al 10% (20.0 mg) en EtOH (13.5 ml), se adiciona hidracina monohidratada (0.27 ml, 5.641 mmol), se cierra herméticamente y se introduce en el microondas de síntesis. La reacción se programa a 120°C durante 20 min, con una rampa de temperatura de 5 min y una potencia máxima de 125 W (AnexoI). Transcurrido este tiempo y reducida la presión interna del recipiente se filtra sobre celita la mezcla de reacción y se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose la amina que es protegida inmediatamente sin purificación previa.

Sobre una suspensión, bajo atmósfera de argón, formada por el sólido obtenido en la etapa anterior, anhídrido ftálico (143.4 mg, 0.967 mmol) y tamiz molecular en polvo (4 Å) en tolueno anhidro (16 ml), se añade Et₃N (0.3 ml). La mezcla se calienta a 100°C durante 20 h. A continuación se filtra el tamiz y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo obtenido se purifica por

cromatografía en columna de gel de sílice (CH₂Cl₂/Hexano 5:1), y finalmente se tritura en Et₂O para dar **93** como un sólido blanco (240 mg, 60%).

P.f. > 340°C.

¹H-NMR (500 MHz, C₂D₂Cl₄, 388 K) δ : 8.00-7.98 (m, 2H, ArH_{ftal}), 7.90-7.88 (m, 2H, ArH_{ftal}), 7.87-7.84 (m, 2H, ArH_{ftal}), 7.74-7.73 (m, 2H, ArH_{ftal}), 7.56 (s, 2H, ArOH), 7.01 (s, 4H, ArH_{calix[6]areno}), 7.03 (d, 4H, ArH_{calix[6]areno}, J = 2.0 Hz), 6.98 (d, 4H, ArH_{calix[6]}, J = 2.1 Hz), 3.91 (s, 12H, ArCH₂Ar), 3.70-3.67 (c, 8H, ArOCH₂CH₃, J = 7.1 Hz), 1.13 [s, 36H, C(CH₃)₃], 1.01 (t, 12H, ArOCH₂CH₃, J = 6.3 Hz).

¹³C-NMR (125 MHz, C₂D₂Cl₄, 388 K) δ : 167.1, 163.3, 152.3, 152.1, 146.7, 133.4, 132.4, 131.9, 130.3, 128.4 (ArC), 135.0, 133.8, 126.4, 126.2, 126.0, 124.3, 123.2 (ArCH), 64.5 (ArOCH₂CH₃), 34.0 [C(CH₃)₃], 31.5, 31.4 (ArCH₂Ar), 31.3 [C(CH₃)₃], 14.9 (ArOCH₂CH₃).

EM (MALDI-TOF) m/z : 1301.6 ([M+K]⁺, 20%), 1285.6 ([M+Na]⁺, 100%).

Análisis elemental

Calculado para C₈₂H₉₀N₂O₁₀ ½H₂O C 77.39; H 7.21; N 2.20

Hallado C 77.23; H 7.22; N 2.40

5,17,23,35-Tetra-*terc*-butil-37,38,40,41-tetraetiloxi-39,42-[5-nitro-1,3-fenilenbis (metilenoxi)]-11,29-bis(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)calix[6]areno (**92**)

Se coloca en el vaso del microondas de síntesis (10 ml) bajo argón una disolución formada por **93** (15.0 mg, 0.012 mmol) e NaH (suspensión en aceite mineral al 60%) (2.0 mg, 0.047 mmol) en THF/DMF (9:1) (2.0 ml, 5 x 10⁻³ M) y se agita durante 5 min. A continuación se adiciona una disolución de **47** (4.6 mg, 0.015 mmol) en THF/DMF (9:1) (0.5 ml, 5 x 10⁻³ M), se cierra herméticamente y se introduce en el microondas de síntesis. La reacción se programa a 130°C durante 30 min de irradiación, con una rampa de temperatura de 5 min y una potencia máxima de 180 W (Anexo I). A continuación se adiciona agua y HCl 1N y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 30 min. Se elimina el THF a presión reducida y se filtra el precipitado aparecido. El sólido obtenido se tritura en MeOH, a continuación se purifica por cromatografía en capa fina (cromatofolio

de gel de sílice, CH₂Cl₂/Hexano, 3:1→5:1) y por último se tritura en MeOH, obteniéndose **92** como un sólido blanco (8 mg, 48%).

P.f. > 300°C desc.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K) δ : 8.26 (s, 2H, ArH_{xililenil}), 8.09-8.05 (m, 4H, ArH_{ftal}), 7.89-7.86 (m, 4H, ArH_{ftal}), 7.53 (s, 4H, ArH_{calix[6]areno}), 7.08-6.97 (2 s, 8H, ArH_{calix[6]areno}) 5.70 (s, 1H, ArH_{xililenil}), 4.59 (d, 4H, ArCH₂Ar, *J* = 15.3 Hz), 4.38-4.32 (m, 6H, ArOCH_{2m-xililenil} + ArCH₂Ar), 3.75-3.73 (m, 8H, ArOCH₂CH₃), 3.55 (d, 4H, ArCH₂Ar, *J* = 15.0 Hz), 3.29 (d, 2H, ArCH₂Ar, *J* = 14.0 Hz), 1.14 (t, 12H, ArOCH₂CH₃, *J* = 7.0 Hz), 1.03 [s, 36H, C(CH₃)₃].

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 298 K) δ : 167.4, 152.1, 145.7, 135.2, 132.7, 132.1, 132.0, 127.0 (ArC), 134.3, 129.2, 129.0, 125.2, 124.3, 123.8, 118.6 (ArCH), 70.9 (ArOCH_{2m-xililenil}), 68.7 (ArOCH₂CH₃), 34.1 [C(CH₃)₃], 31.3 [C(CH₃)₃], 30.2, 29.7 (ArCH₂Ar), 15.4 (ArOCH₂CH₃).

EM (MALDI-TOF) *m/z*: 1433.8 ([M+Na]⁺, 100%).

Análisis elemental

Calculado para C₉₀H₉₅N₃O₁₂ · ½(CHCl₃·MeOH) C 73.53; H 6.64; N 2.83

Hallado C 73.60; H 7.26; N 2.57

11,29-diamino-5,17,23,35-Tetra-*terc*-butil-37,38,40,41-tetraetilo-39,42-[5-nitro-1,3-fenilenbis(metilenoxi)]calix[6]areno (**31**)

Sobre una disolución formada por **92** (55 mg, 0.039 mmol) en EtOH (3.0 ml) y previamente sonicada, se añade hidrazina monohidratada (0.3 ml, 3.899 mmol), y la mezcla se calienta a 80°C durante 48 h. Se deja que alcance temperatura ambiente, se elimina el disolvente a presión reducida y el crudo de reacción obtenido se disuelve en CH₂Cl₂. La disolución orgánica se lava con pequeñas porciones de agua, se seca (MgSO₄) y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo obtenido se disuelve CHCl₃/MeOH (2:1) y se repite el mismo procedimiento de secado varias veces, para dar lugar a **92** puro como un sólido blanco (31 mg, 69%).

P.f. > 215°C desc.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K) δ : 8.18 (s, 2H, ArH_{xililenil}), 6.95 (s, 4H, ArH_{calix[6]areno}), 6.94 (s, 4H, ArH_{calix[6]areno}), 6.76 (s, 4H, ArH_{calix[6]areno}), 5.70 (s, 1H, ArH_{xililenil}), 4.44 (d, 4H, ArCH₂Ar, *J* = 15.5 Hz), 4.32 (d, 2H, ArCH₂Ar, *J* = 14.7 Hz), 4.20 (s, 4H, ArOCH_{2m-xililenil}), 3.66-3.63 (m, 8H, ArOCH₂CH₃), 3.37 (d, 4H, ArCH₂Ar, *J* = 15.7 Hz), 3.27 (d, 2H, ArCH₂Ar, *J* = 14.5 Hz), 1.26 (t, 12H, ArCH₂CH₃, *J* = 6.1 Hz), 1.00 [s, 36H, C(CH₃)₃].

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 298 K) δ : 152.1, 147.4, 145.2, 142.1, 135.0, 132.6 (ArC), 129.0, 125.0, 124.1, 118.3, 117.3 (ArCH), 71.0 (ArOCH_{2m-xililenil}), 68.6 (ArOCH₂CH₃), 34.1 [C(CH₃)₃], 31.4 [C(CH₃)₃], 30.2, 29.7 (ArCH₂Ar), 15.4 (ArOCH₂CH₃).

EM (MALDI-TOF) *m/z*: 1150. 8 ([M+H]⁺, 100%), 1172.7 ([M+Na]⁺, 60%).

HRMS (MALDI) *m/z*:

Calculada para C₇₄H₉₁N₃O₈ 1149.68007

Hallado 1149.68810

Análisis elemental

Calculado para C₇₄H₉₁N₃O₈ · 2(CHCl₃·H₂O) C 64.04; H6.86; N 2.95

Hallado C 64.03; H6.95; N 3.04

Escuarato potásico

Sobre una suspensión formada por el ácido escuárico (1.0 g, 8.767 mmol) en agua destilada (4.0 ml) se adiciona una disolución de hidróxido potásico (983.4 mg, 17.534 mmol) en agua destilada (5.0 ml) y se deja agitando durante dos horas a temperatura ambiente. Transcurrido ese tiempo se elimina el disolvente a presión reducida y se recristaliza en agua destilada obteniéndose el escuarato potásico como un sólido blanco (1.49 g, 90%).

¹³C-RMN (125 MHz, D₂O, 298 K) δ : 197.6 (C).

Procedimiento general para la obtención de las sales de tetraetil amonio

Procedimiento O: Se suspende el ácido correspondiente (1 equiv) en una disolución de hidróxido de tetraetilamonio al 35% (1 equiv/OH) y se deja agitando durante

4 horas a temperatura ambiente. Transcurrido es tiempo se elimina el disolvente a presión reducida y se recrystaliza en agua destilada obteniéndose la sal de tetraetilamonio correspondiente.

Escuarato de ditetraetilamonio

Se sintetiza por el *procedimeinto O* por reacción del ácido escuárico (300.0 mg, 2.630 mmol) e hidróxido de tetraetilamonio al 35% (2.16 ml, 5.260 mmol), dando lugar al escuarato de ditetraetilamonio como un sólido blanco (832.2 mg, 85%).

¹H-RMN (300 MHz, MeOD, 298 K) δ : 3.20 [c, 16H, ^{+N}(CH₂CH₃)₄, *J* = 7.3 Hz], 1.18 [t, 24H, ^{+N}(CH₂CH₃)₄, *J* = 7.4 Hz].

¹³C-RMN (125 MHz, MeOD, 298 K) δ : 205.4 (C), 53.2 [^{+N}(CH₂CH₃)₄], 7.5 [^{+N}(CH₂CH₃)₄].

Benzoato de tetraetilamonio

Se obtuvo por el *procedimeinto O* por reacción del ácido benzoico (500.0 mg, 4.094 mmol) e hidróxido de tetraetilamonio al 35% (1.67 ml, 4.094 mmol), dando lugar al benzoato de tetraetilamonio como un sólido blanco (916 mg, 89%).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃, 298 K) δ : 8.05 (m, 2H, ArH), 7.18 (m, 3H, ArH), 3.25[c, 8H, ^{+N}(CH₂CH₃)₄, *J* = 7.3 Hz], 1.20 [t, 12H, ^{+N}(CH₂CH₃)₄, *J* = 7.5 Hz].

Isoftalato de ditetraetilamonio

Se preparó por el *procedimiento O* por reacción del ácido isoftálico (300.0 mg, 1.806 mmol) e hidróxido de tetraetilamonio al 35% (1.48 ml, 3.612 mmol), dando lugar al isoftalato de ditetraetilamonio como un sólido blanco (598 mg, 78%).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃, 298 K) δ : 8.55 (s, 1H, ArH), 8.08 (d, 2H, ArH, *J* = 7.4 Hz), 7.19 (t, 1H, ArH, *J* = 9.3 Hz), 3.12 [c, 16H, ^{+N}(CH₂CH₃)₄, *J* = 7.3 Hz], 1.15 [t, 24 H, ^{+N}(CH₂CH₃)₄, *J* = 7.5 Hz].

Procedimientos generales para el estudio de las propiedades de los compuestos sintetizados

I-Procedimientos de modelización molecular

Para el cálculo de mecánica molecular de las estructuras del compuesto **19** y el dendrímero de segunda generación basado en enlaces amidas, se ha empleado el paquete INSIGHT-II/Discover. Los potenciales estandar y las cargas atómicas fueron ajustadas un campo de fuerza cvff y empleados sin modificaciones alguna. Los cálculos se realizaron en el vacío con una constante dieléctrica $\epsilon = 1$. La estructura inicial fue lentamente relajada durante 300 interacciones, seguido de una optimización con un número de interacciones suficientes para alcanzar energía RMS de gradiente de menos de $0.001 \text{ kcal mol}^{-1} \text{ \AA}^{-1}$.

Para la optimización de las estructuras de los compuestos **16**, **23**, **27**, **28**, **70** y **76** se emplearon métodos semiempíricos AM1 Hamiltonian³⁶ contenidos en HyperChem™ 7.0 [HyperChem™ Molecular Modelling System, Release 7.0 for Windows; Hypercube Inc., 2002.], usando para ello un ordenador personal Pentium IV. La geometría de partida de los calix[6]arenos fue tomada de la estructuras cristalinas del compuesto **54**, y la de los calix[4]areno de una estructura cristalina pulicada por nuestro grupo de investigación.³⁷ Las estructuras estudiadas fueron en primer lugar minimizadas con métodos MM2³⁸ y posteriormente optimizadas mediante métodos semiempíricos AM1. Todos los cálculos realizados alcanzaron una convergencia de campo y se completaron cuando el gradiente fue menor de $0.1 \text{ kJ mol}^{-1} \text{ \AA}^{-1}$.

El volumen interior del receptor **30** se calculó utilizando el programa Swiss-Pdb Viewer,³⁹ empleando para dicho cálculo la estructura obtenida para el compuesto **30** por difracción de rayos-X. Fue necesario emplear 12H-fenaleno para tapar las cuatro ventanas que existen en la estructura.

³⁶ Dewar, M. J. S.; Zoebisch, E. G.; Healy, E. F.; Stewart, J. J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 3902.

³⁷ Iglesias-Sánchez, J. C.; Fragoso, A.; de Mendoza, J.; Prados, P. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2571.

³⁸ Allinger, N. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 8127.

³⁹ Pintar, A.; Carugo, O.; Pongor, S. *Bioinformatics* **2002**, *18*, 980.

II-Procedimientos generales para el cálculo de las constanes de velocidad del proceso PSS *cis*→*trans* de los azoderivados

A - Medidas de las constantes cinéticas de velocidad por UV-Vis

Los estudios de fotoisomerización por UV-Vis se llevaron a cabo en cloroformo y tolueno para los modelos **87** y **88**, y en tolueno para los azodendrimeros **83**, **84** y **85**, en un reactor fotoquímico Rayonet dotado con 12 lámparas (350 nm y 24 W cada una), empleando cubetas de cuarzo de 10 mm y un espectrómetro de UV-Vis Shimadzu UV-1700.

Se prepararon las muestras de **87** y **88** en cloroformo (10^{-4} M) y en tolueno (2×10^{-5} M), y de **83**, **84** y **85** (2×10^{-5} M) en tolueno, empleando disolventes de grado espectroscópico. Inicialmente se registra el espectro de absorción de las disoluciones recién preparadas (isómero *trans* mayoritario), y a continuación se introducen en el interior del reactor fotoquímico Rayonet RPR-200 refrigerado (10 °C) (reactor de cuarzo de 150 ml para **87** y **88**, y de 10 ml para **83**, **84** y **85**). Las muestras fueron irradiadas durante periodos de 15 min. Pasado ese tiempo se tomó una alícuota de 2.0 ml de disolución y se registró inmediatamente el espectro de absorción del PSS *cis*. A continuación las muestras se dejaron evolucionar mediante los dos mecanismos posibles, registrándose los espectros de su evolución en el tiempo:

- Manteniéndolas en la oscuridad a 25°C, para el cálculo de la constante de velocidad por un mecanismo térmico.
- Exponiéndolas a la luz natural a 25°C, para el cálculo de la constante de velocidad por un mecanismo fotoinducido.

Se representó la variación de la intensidad de absorción de la banda correspondiente a la transición π - π^* [$\lambda_{\text{max}}(\text{abs})$] del isómero *trans* en cada uno de los compuestos, y en cada disolvente frente al tiempo, obteniéndose curvas que fueron ajustadas con el programa *Origin* mediante el empleo de la ecuación 4.3, y que permitieron extraer los valores de la constante de velocidad (k_v) para el proceso PSS *cis*→*trans* (Anexo II).

B - Medidas de las constantes de velocidad por RMN

Los estudios de fotoisomerización por ^1H -RMN se llevaron a cabo en cloroformo y en tolueno deuterados para los modelos **87** y **88**, y en benceno deuterado para los azodendrimeros **83**, **84** y **85**, utilizando un reactor fotoquímico Rayonet RPR-200 dotado con 12 lámparas (350 nm de 24 W cada una), empleando tubos de RMN de cuarzo y un espectrómetro Bruker AC-500 (^1H -500 MHz).

Se prepararon las muestras de los diferentes compuestos (0,5 ml; $1.25 \times 10^{-3}\text{M}$ para **87** y **88**, y $5 \times 10^{-3}\text{M}$ para **83**, **84** y **85**), y se irradiaron sin refrigeración, durante periodos de 15 min. Transcurrido ese tiempo se registró inmediatamente y manteniéndolas en la oscuridad los espectros de ^1H -RMN (32 scans) del PSS *cis*. A continuación se programaron espectros de ^1H -RMN de las mismas características, cada 15 min hasta un máximo de 14 horas, registrándose de esta forma su evolución en el tiempo mediante un mecanismo térmico.

Es los casos en los que fue posible se representó la variación de la integral de las señales correspondientes a los ArH en *orto* y *para* a los grupos azo, frente al tiempo, obteniéndose curvas que fueron ajustadas con el programa *Origin* mediante el empleo de la ecuación 4.3, permitiendo extraer los valores de la constante de velocidad (k_v) para el proceso PSS *cis* \rightarrow *trans* mediante un mecanismo térmico (Anexo II).

III-Procedimiento general para el estudio de resistencia a la fatiga del equilibrio PSS *cis* \rightleftharpoons *trans* de los azoderivados

Se realizó la fotoisomerización de **85**, **83** y **84** en cloroformo deuterado durante periodos de 30 min a 1 h con una lámpara de 365 nm (8 W). Aislados de la luz se registraron los espectros de ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3 , 298 K) del PSS *cis* mantenido en la oscuridad inmediatamente después de la irradiación. A continuación se dejó evolucionar por un mecanismo fotoinducido exponiéndolos a la luz natural, durante periodos de 2 h. Transcurrido ese tiempo se registraron de nuevo los espectros de ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3 , 298 K) de las muestras. Este mismo procedimiento se repitió hasta cinco veces consecutivas, comprobándose

que en todos los casos se alcanzaba el estado inicial después de exponerlos a la luz.

IV-Procedimiento general para la separación de isómeros *cis/trans* por HPLC

Los análisis realizados por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) fueron llevados a cabo por el servicio de soporte a la investigación del Institut Català de investigació Química (ICIQ), con un Agilent Technologies Serie 1100, equipado con detectores de UV-Vis, fluorescencia. Los cromatogramas fueron obtenidos empleando fase reversa (Columna: Eclipse XDB C18, 150 x 4.6 mm, 3.5 μ m) y como fase móvil mezclas de H₂O/THF a una temperatura de 15°C. Las fracciones separadas fueron analizadas por espectrometría de masas con un cromatógrafo Bruker Autoflex para la ionización MALDI-TOF (Anexo II). En el caso en que no se pudo separar completamente los compuestos se estudiaron los espectros de UV-Vis de los diferentes picos obtenidos.

V-Procedimientos generales para el estudio las propiedades de reconocimiento de los G1.

Procedimientos generales para los estudios preliminares de fotoisomerización y complejación con los azocalixarenos

Los ensayos de complejación preliminares llevados a cabo para los azocalixarenos **85**, **28**, **83**, **84**, **85**, **89** y **90** en ¹H-RMN (300 MHz, 298 K), se realizaron en CD₂Cl₂ y/o CDCl₃ en exceso de sustrato generalmente. En primer lugar se registraron los espectros de ¹H-RMN de las mezclas iniciales (sustrato + receptor en configuración *trans*) y a continuación las muestras fueron sometidas a irradiación con luz de 365 nm (lámpara de 8W) durante periodos de 30 min (exceptuando los compuestos **28** y **89** que no son fotoisomerizables). Se realizaron los espectros de ¹H-RMN del PSS *cis* inmediatamente después de la irradiación y a continuación las disoluciones se dejaron evolucionar en el tiempo, primero por un mecanismo térmico (30-60 min en ausencia de luz), y luego mediante un mecanismo fotoinducido por acción de la luz natural, registrándose los espectros

de cada uno de estos estados. Sobre los datos obtenidos se estudió la variación de las señales de los sustratos (Anexo II).

Los ensayos de ^{19}F -RMN (282 MHz, 298 K), llevados a cabo con los receptores **83** y **90**, y el *p*-fluorotolueno, se realizaron en exceso de sustrato y receptor, siguiéndose el procedimiento comentado anteriormente para ^1H -RMN (Anexo II).

Procedimientos generales para el cálculo de las constantes de asociación

A - Medidas de las constantes de asociación por UV-Vis y fluorescencia

Los ensayos llevados a cabo para determinar las constantes de asociación (K_a) de los azodendrimeros G1 (compuestos **28**, **83**, **84** y **85**) y su modelo (**90**) fueron realizados simultáneamente en un espectrómetro de UV-Vis Hewlett Packer 8453 y un espectrofotómetro de luminiscencia Perkin-Elmer LS50B empleándose cubetas de fluorescencia de cuarzo, a 298 K. Los espectros de fluorescencia se registraron a $\lambda_{\text{exc}} = 500$ (slit = 2.5 nm) y 560 nm (slit = 5.0 nm). Empleándose para ello disolventes de grado espectroscópico. Las disoluciones se filtraron empleando microfiltros para muestras de HPLC. Se analizaron las variaciones de la banda de absorción y fluorescencia de los sustratos.

Se prepararon disoluciones madre del sustrato (DAPSMI, 10^{-4}M) y de los receptores (10^{-3}M), las cuales fueron de nuevo filtradas con microfiltros para muestras de HPLC. Se colocó una alícuota de 100.0 μl de disolución madre de DAPSMI y 1.9 ml de CH_2Cl_2 en la célula de referencia, obteniéndose una disolución de 2.0 ml de DAPSMI de $5 \times 10^{-6}\text{M}$. Por otro lado, se tomó una alícuota de 100.0 μl y 1.0 ml de disolución madre de sustrato y receptor respectivamente, y se diluyeron hasta alcanzar un volumen final de 2.0 ml, obteniéndose una concentraciones de $5 \times 10^{-4}\text{M}$ de receptor, y de $5 \times 10^{-6}\text{M}$ de DAPSMI. Se añadieron volúmenes crecientes de esta última sobre la muestra colocada en la célula de referencia y se registraron los espectros de la absorción y fluorescencia en cada una de las adiciones.

En los casos en los que fue necesario, una vez terminada la valoración, se sometió la muestra a la acción de la luz (365 nm, lámpara de 8W) durante periodos sucesivos de 30 min, registrándose de nuevo los espectros de absorción y fluorescencia en las mismas condiciones indicadas anteriormente, tanto del PSS *cis* (mantenido en la oscuridad) como de su evolución en el tiempo mediante un mecanismo fotoinducido por exposición a la luz natural.

Las longitudes de onda seleccionadas para el estudio de los cambios de intensidad máximos para la formación de complejo **90**:DAPSMI, fueron de 609 nm fluorescencia y 523 nm para absorción. Las intensidades de absorción y fluorescencia a estas longitudes de onda se representaron frente a la concentración del receptor **90**. La constante de asociación fue calculada con el programa SPECFIT para complejos de estequiometría 1:1 (Anexos II).

Job-Plot: Se preparó una disolución de DAPSMI (1.5 ml, 5×10^{-6} M), la cual fue filtrada con microfiltros para muestras de HPLC, sobre la que se adicionaron volúmenes de 165 μ l y 175 μ l hasta un total de 1.845 ml de otra disolución de **90** (10^{-4} M). Se registraron los espectros de fluorescencia en cada una de las adiciones a $\lambda_{\text{exc}} = 500$ (slit = 2.5 nm) y 560 nm (slit = 5.0 nm). La variación de intensidad de fluorescencia se representó frente a la fracción molar (χ). Encontrándose un máximo de la curva representada para $\chi = \sim 0.5$, lo que indica la presencia de un complejo de estequiometría 1:1 en ambas λ_{exc} (Anexos II).

B - Medidas de las constantes de asociación por RMN

Las medidas para obtener la constantes de asociación para un complejo 1:1 entre los derivados **30** y el escuarato de TEA se realizaron mediante valoración directa, siguiendo la variación del desplazamiento químico de la señal de los NH de urea y $\text{ArH}_{\text{calix}[4]\text{areno}}$, mediante experimentos de ^1H -RMN.

Se prepararon disoluciones del receptor [0.5 ml, 1 mM en $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{CN}$, (9:1)] y del sustrato [1.5 ml, 26.7 mM, en $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{CN}$, 9:1], bajo atmósfera de argón. Se añadieron cantidades sucesivas de la disolución del sustrato sobre la de receptor mediante la adición de 21 volúmenes de 5, 10 y 15 μ l, etc. respectivamente, registrándose los espectros de ^1H -RMN (300 MHz, 298K, 64 scans) de cada una de las muestras. La representación de la variación del

desplazamiento químico ($\Delta\delta$) de los protones elegidos (NH , y $\text{ArH}_{\text{calix}[4]\text{areno}}$), frente a la concentración del sustrato de cada muestra, no permitió obtener un valor de constante asociación (K_a) exacto, mediante regresión no lineal de la ecuación 4.11, ya que el valor de ésta es superior a 10^4 M^{-1} (Anexo II).

C - Medidas de las constantes de asociación por ITC

Los experimentos llevados a cabo por calorimetría (ITC) se realizaron en un calorímetro VP-ITC, con los receptores **29**, **30** y **91**, empleando el escuarato, isoftalato y benzoato de tetraetilamonio como sustratos. Se emplearon acetonitrilo seco (SpS), y cloroformo (grado espectroscópico), en proporción 1:3, los cuales fueron desgasificados con argón durante periodos de 30 min en el sonicador. Las muestras se prepararon con la mezcla de disolventes, y fueron usadas inmediatamente en todos los casos. Todas las medidas fueron registradas a 298 K. Las muestras se pesaron con una microbalanza Mettler Toledo MX5. Las sales de tetraetilamonio fueron almacenadas y pesadas en el interior de una caja seca.

Las valoraciones se llevaron a cabo por adición de los sustratos (inyección con jeringa a una velocidad de 300 rpm), sobre los receptores (en célula de medida del ITC). Para cada uno de estos ensayos se registró también su blanco, por adición de los sustratos sobre la misma mezcla de disolventes, y en las mismas condiciones de concentración y μl /inyección en las que se llevó a cabo en cada una de las valoraciones. El resultado de estos blancos fue sustraído de los experimentos de valoración en cada uno de los casos. Las señales de variación de calor obtenidas fueron integradas y analizadas con el algoritmo “one set of sites” del programa *Origin* (Microcal, Inc). Aquellos experimentos de los que se ha podido extraer un valor de constante de asociación fueron repetidos tres veces para asegurar la fiabilidad de los datos (Anexos II).

CAPÍTULO 4

Anexo I: Espectros de masas, RMN y perfiles de reacción

Espectros de masas (MALDI-TOF) de los compuestos identificados por esta técnica:

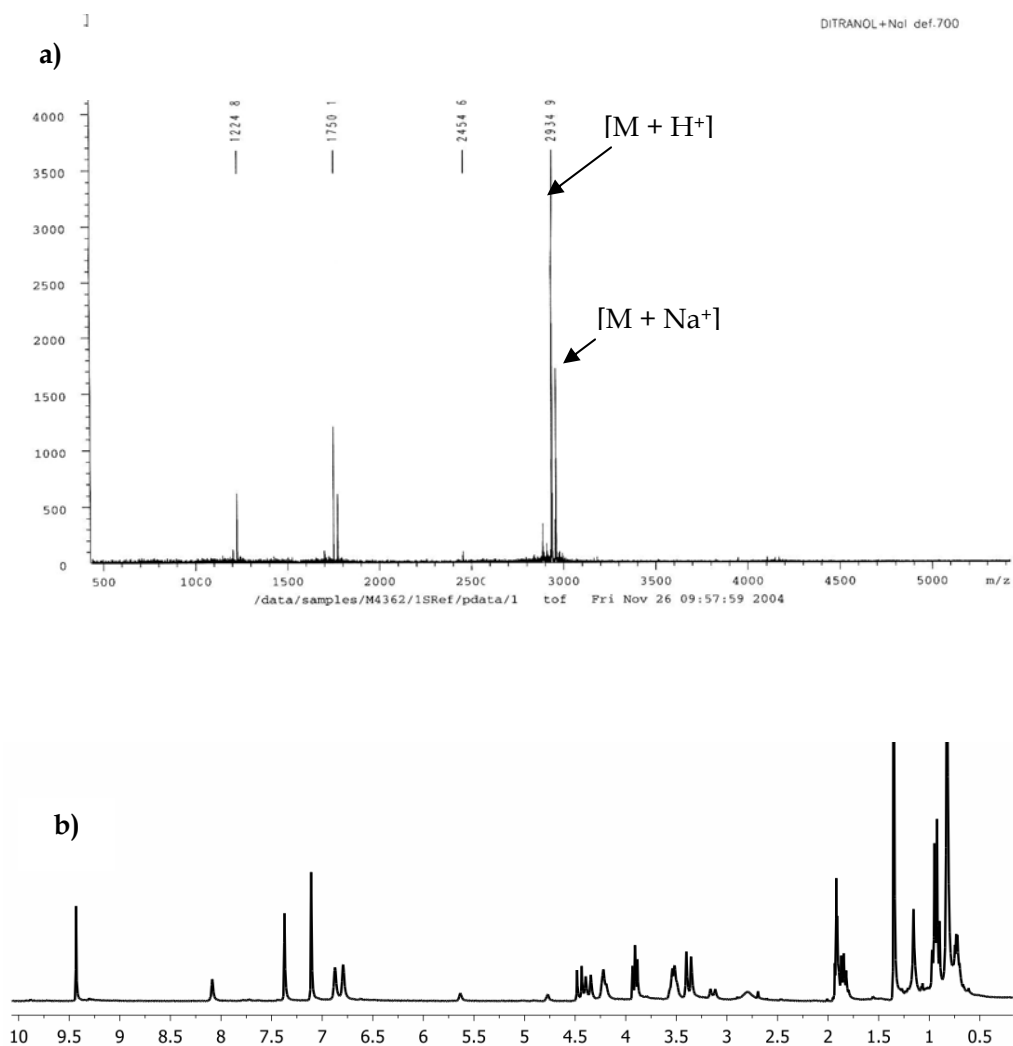


Figura 4.1: Espectros del crudo de reacción parcialmente purificado de la formación de diimina 24: a) Masas y b) ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3 , 298 K).

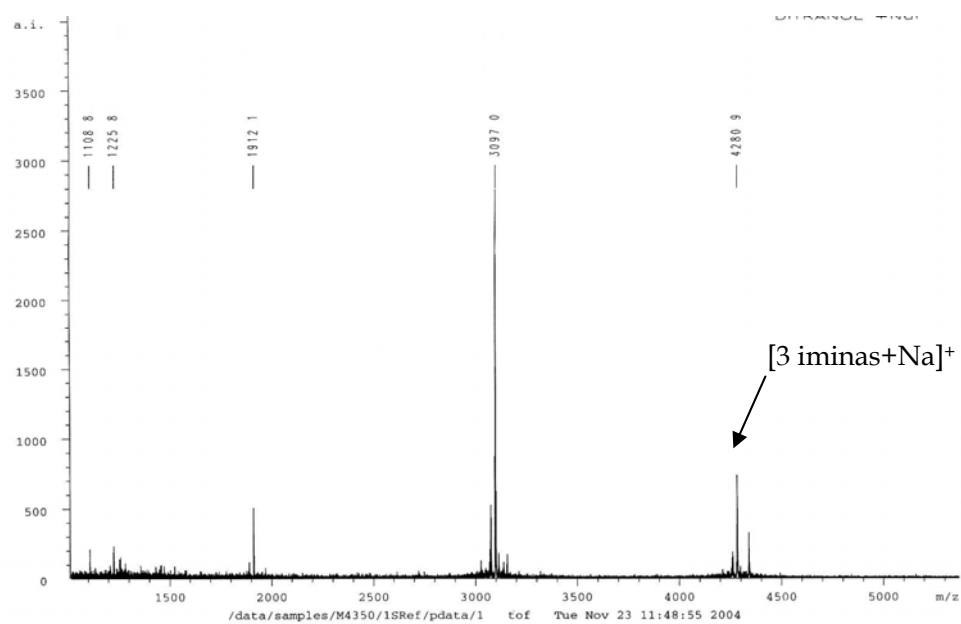
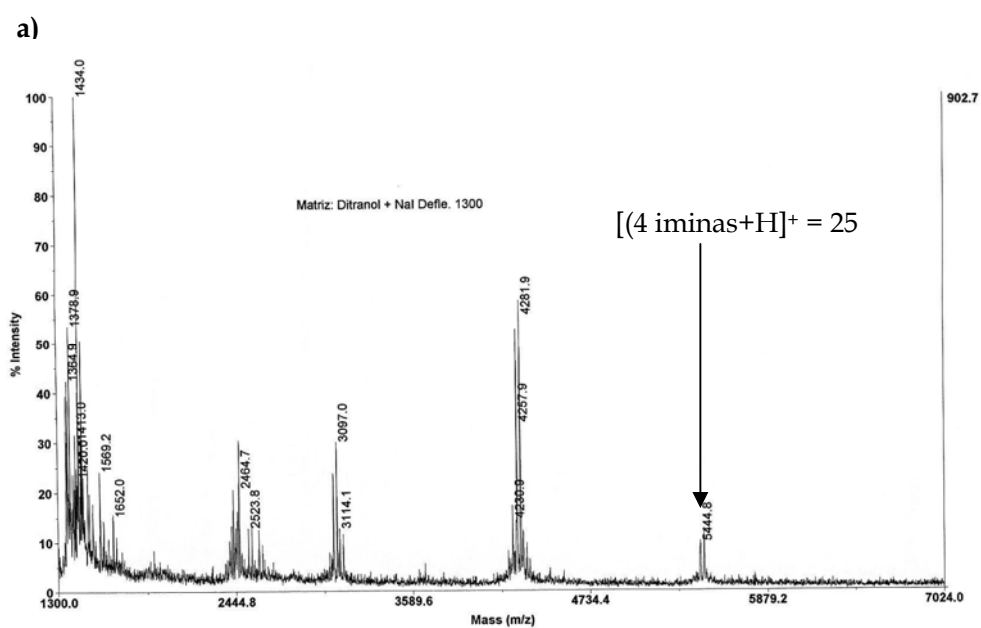


Figura 4.2: Espectro de masas del crudo de reacción parcialmente purificado de la formación de la tetraimina 25.



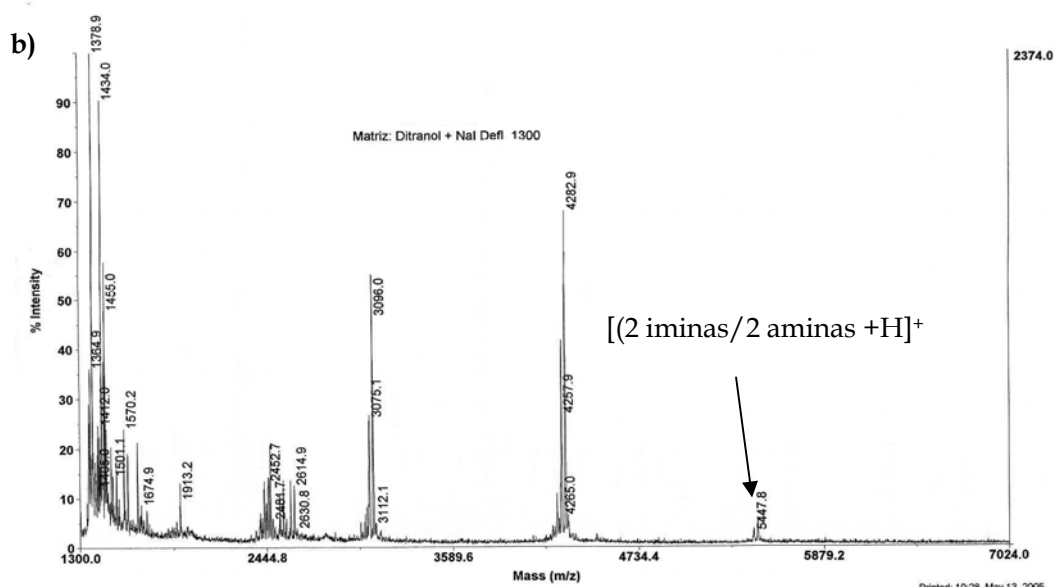


Figura 4.3: Espectro de masas del crudo de reacción parcialmente purificado de la aminación reductora entre la amina 20 y el tetraaldehído 2 (cono): a) tetraimina 25, b) producto parcial de reducción.

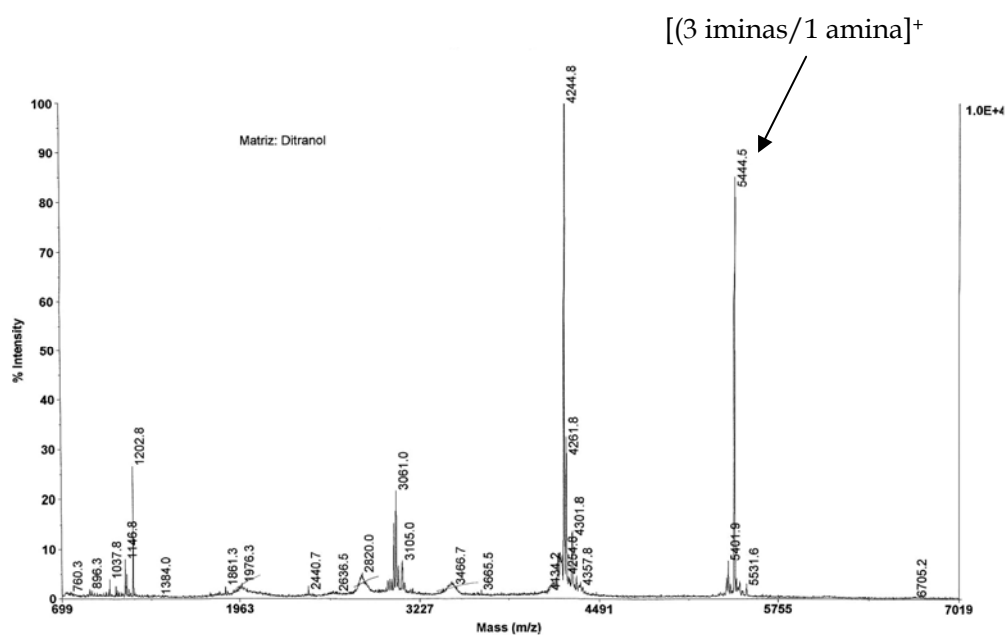


Figura 4.4: Espectro de masas del crudo de reacción parcialmente purificado de la aminación reductora entre la amina 20 y el tetraaldehído 3 (1,3-alternada).

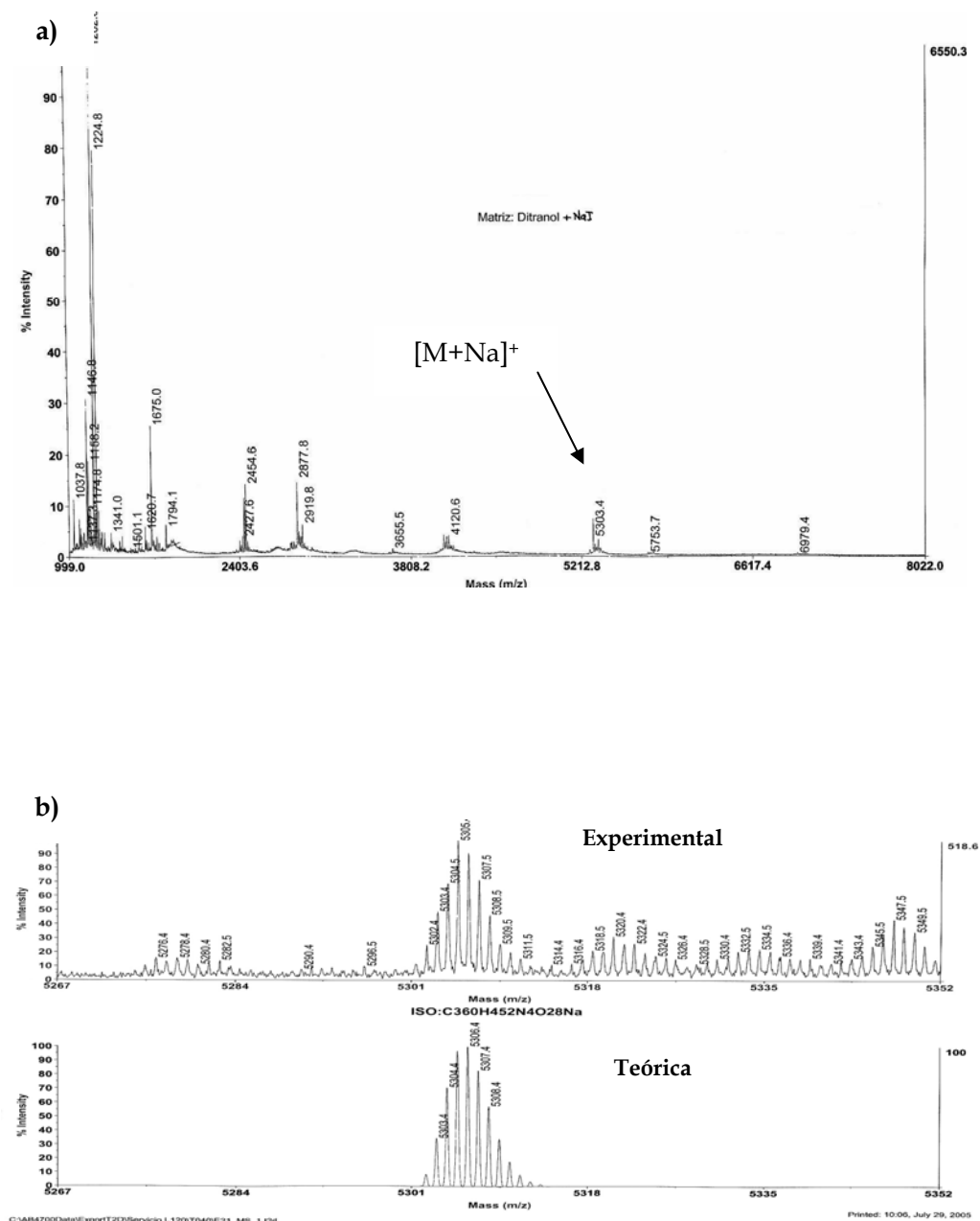


Figura 4.5: Espectro de masas del crudo de reacción parcialmente purificado para la obtención de la tetraamina secundaria 75: a) Espectro completo, b) ampliación.

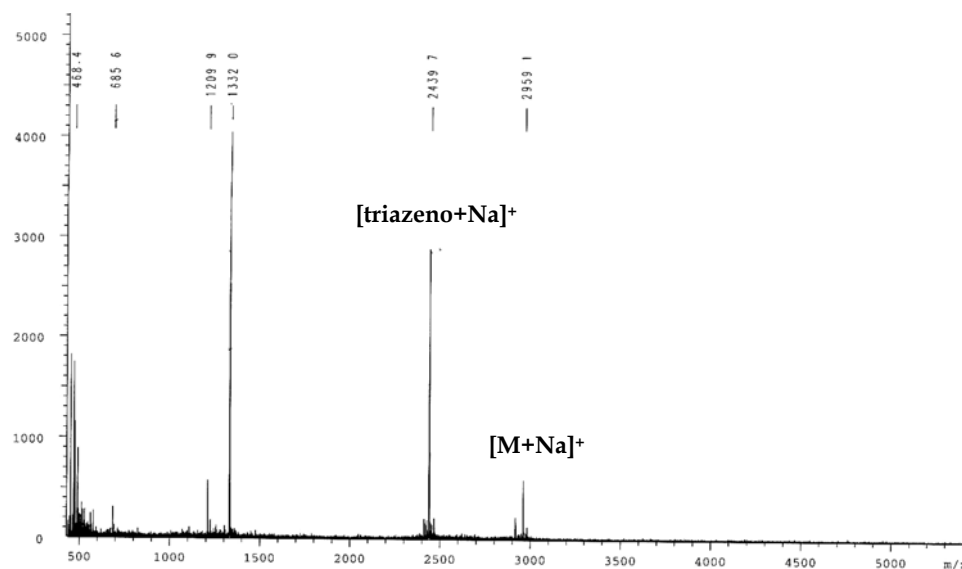


Figura 4.6: Espectro de masas del crudo de reacción parcialmente purificado para la obtención del dendrímero 26.

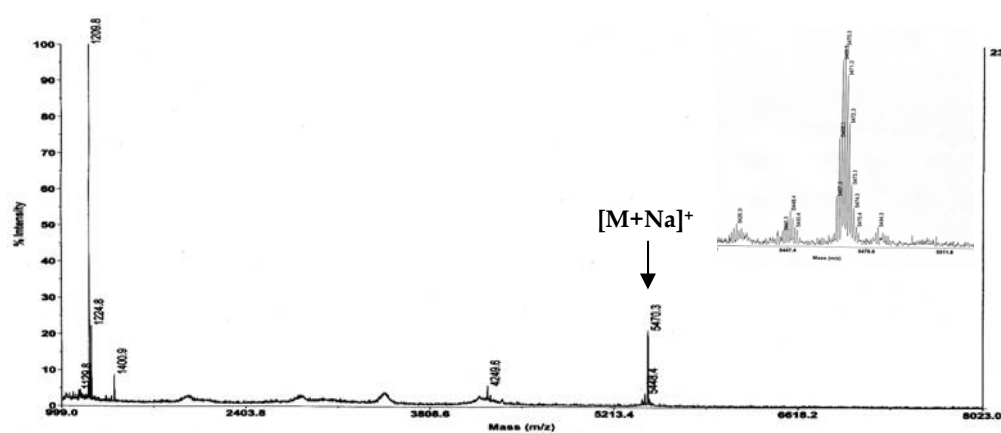


Figura 4.7: Espectro de masas del crudo de reacción parcialmente purificado de la O-alkilación de 28, para la obtención del compuestos 81.

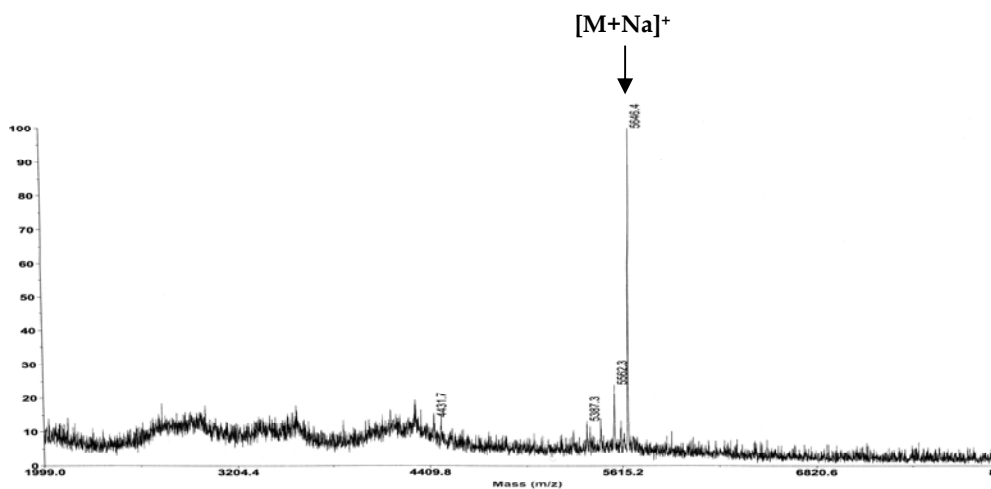


Figura 4.8: Espectro de masas del crudo de reacción parcialmente purificado de la O-alkilación de 28, para la obtención del compuesto 82.

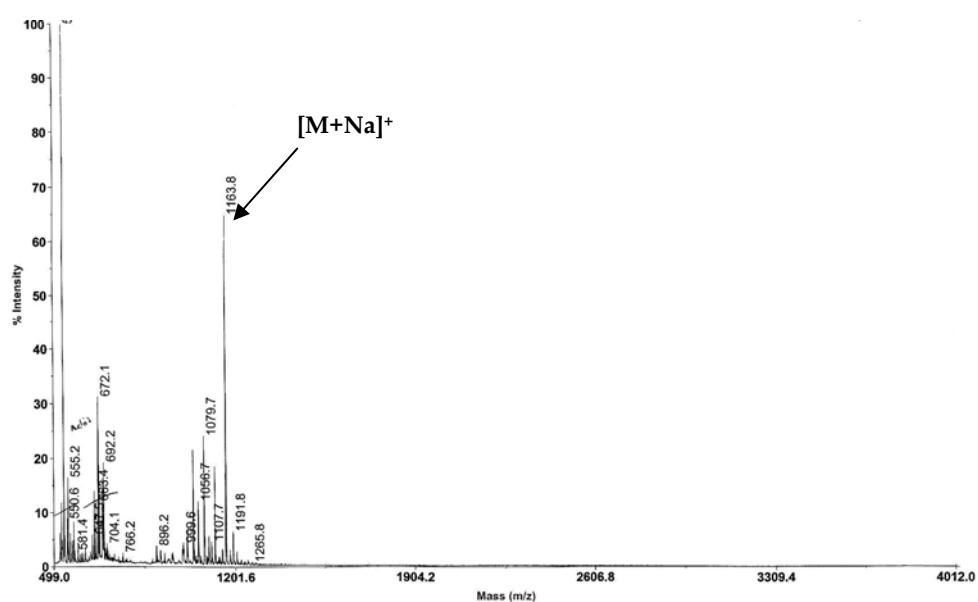


Figura 4.9: Espectro de masas del crudo de reacción obtenido en la tetra-O-alkilación directa de 34, para la síntesis de 94.

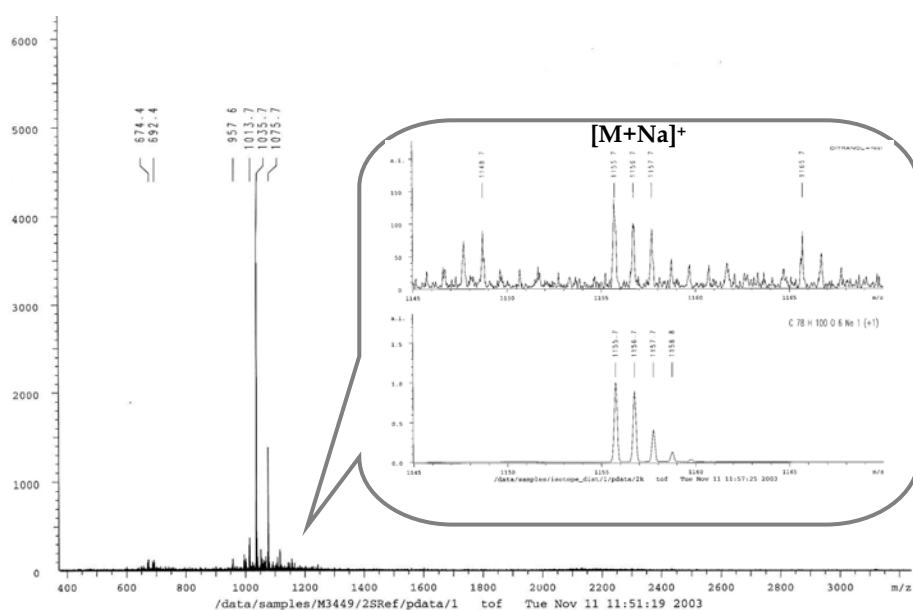


Figura 4.10: Espectro de masas del crudo de reacción obtenido en la tetra-O-alkilación directa de 34 para la síntesis de 95.

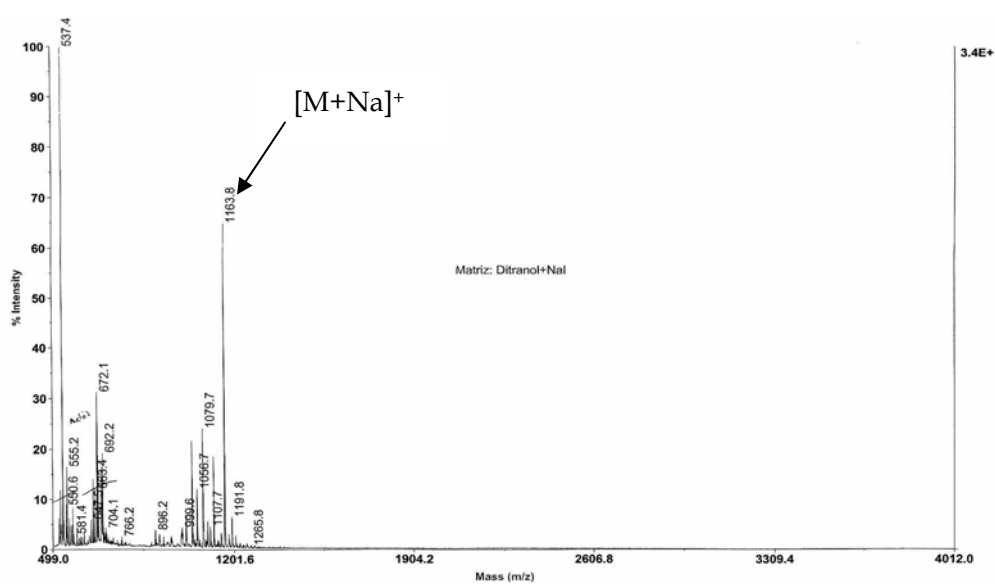


Figura 4.11: Espectro de masas del crudo de reacción obtenido en la tetra-O-alkilación indirecta de 96 para la síntesis de 98.

Espectros de resonancia magnética nuclear

A. Análisis conformacional de A,D-m-xililendioxicalex[6]arenos:

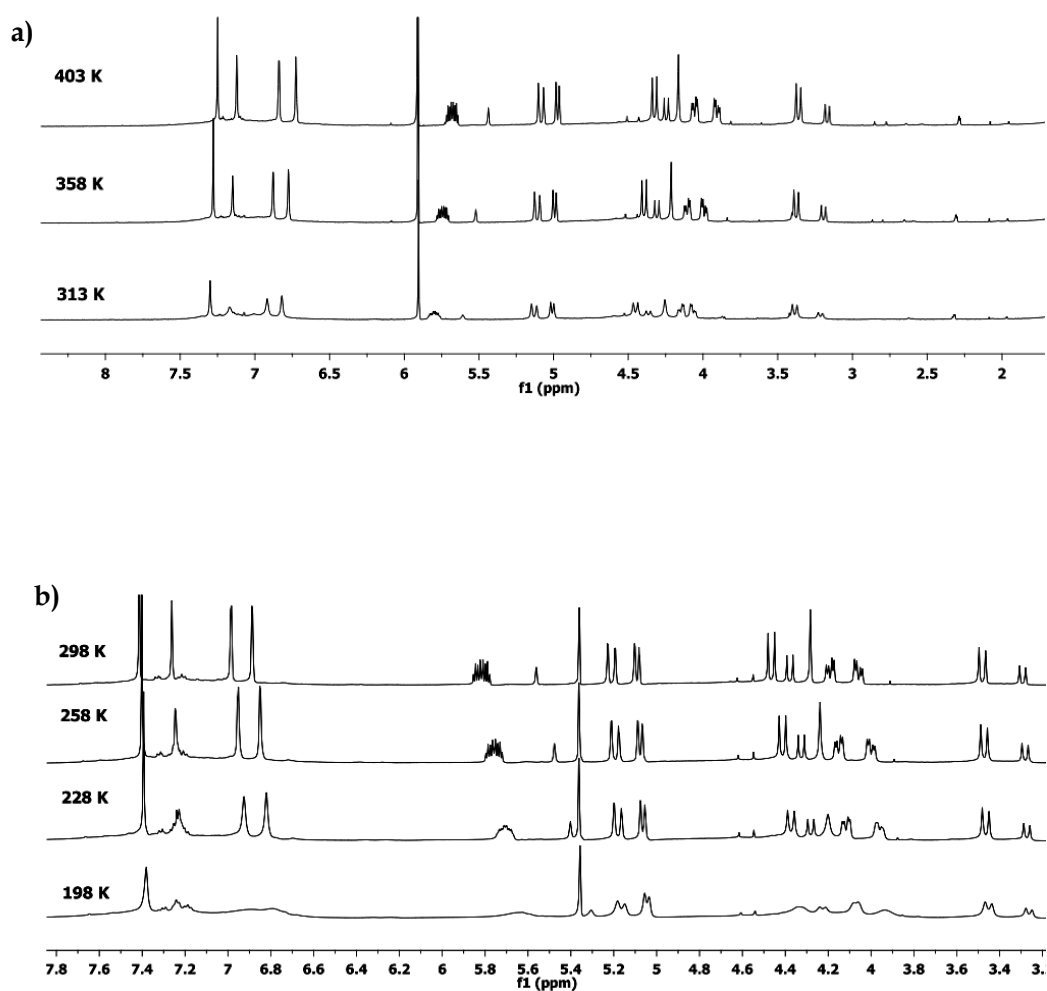


Figura 4.12: Fragmento de los espectros de ^1H -RMN (500 MHz) de 14 a temperatura variable en
a) $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$ y b) CD_2Cl_2 .

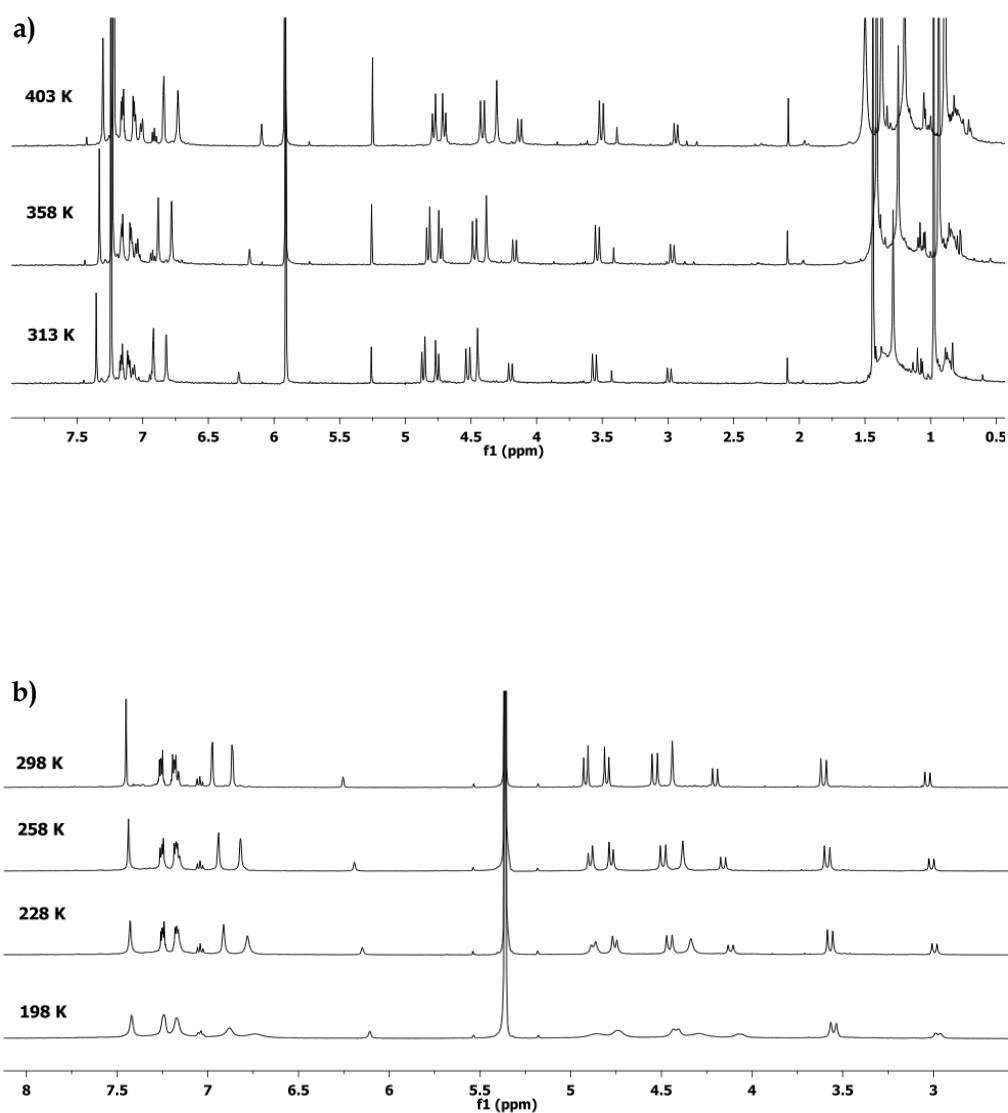


Figura 4.13: Fragmento de los espectros de ^1H -RMN (500 MHz) de 16 a temperatura variable en
a) $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$ y b) CD_2Cl_2 .

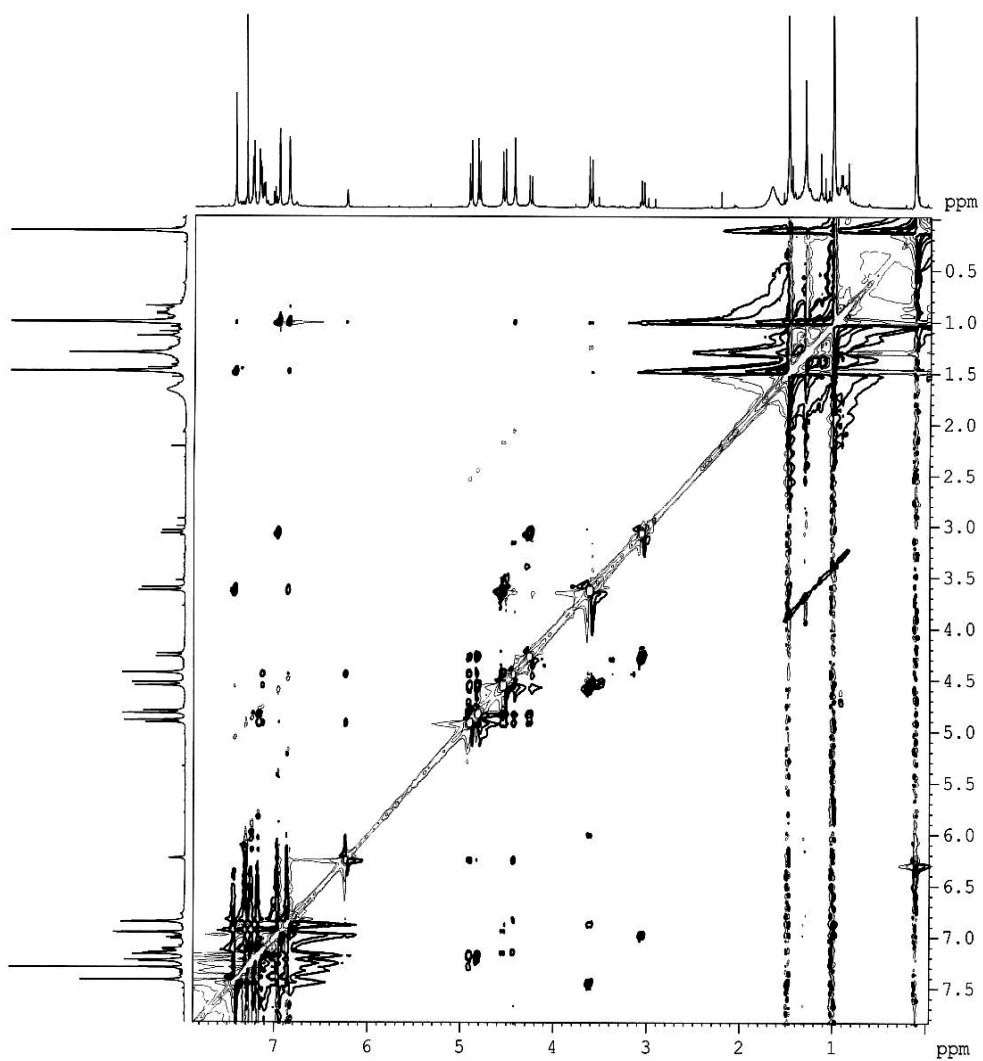


Figura 4.14: Espectro ROESY (500 MHz, CDCl₃, 298 K) de 16.

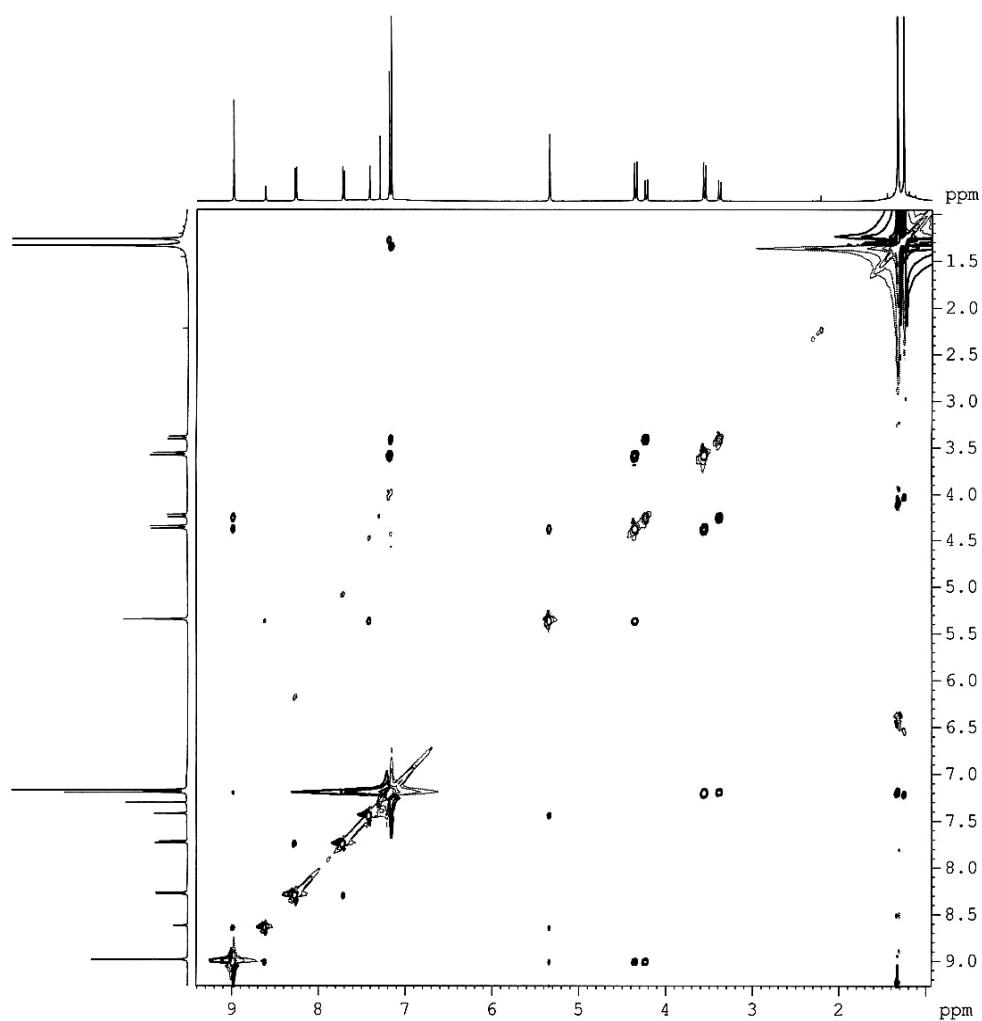


Figura 4.15: Espectro ROESY (500 MHz, CDCl_3 , 298 K) de 61.

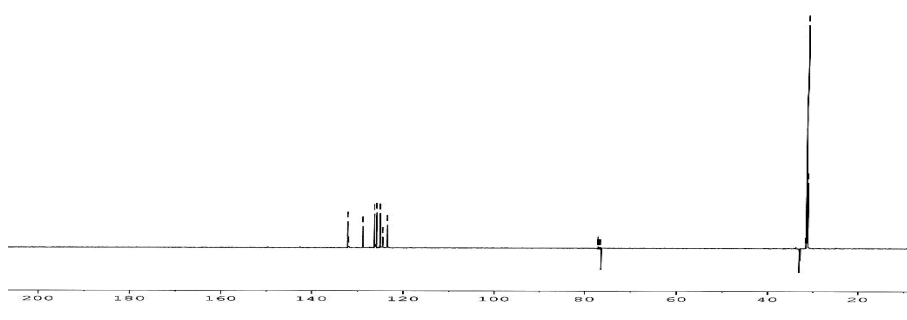


Figura 4.16: Espectro DEPT (500 MHz, CDCl_3 , 298 K) de 61.

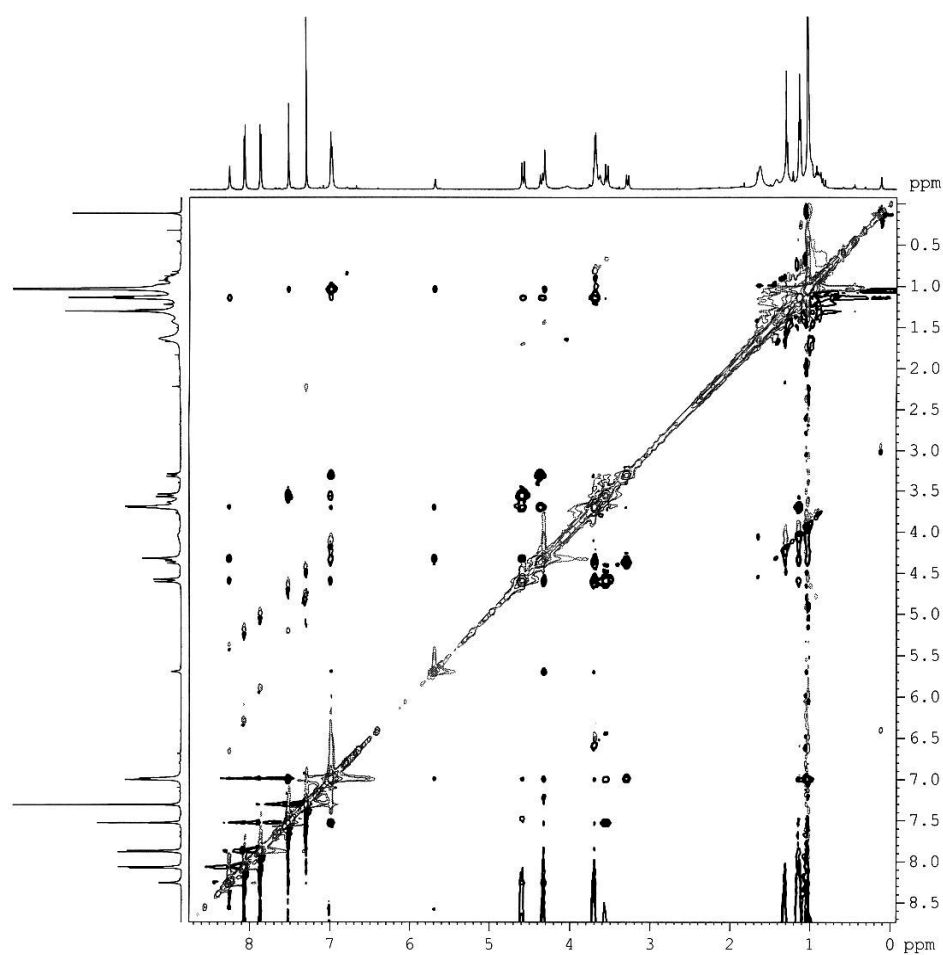


Figura 4.17: Espectro ROESY (500 MHz, CDCl_3 , 298 K) de 92.

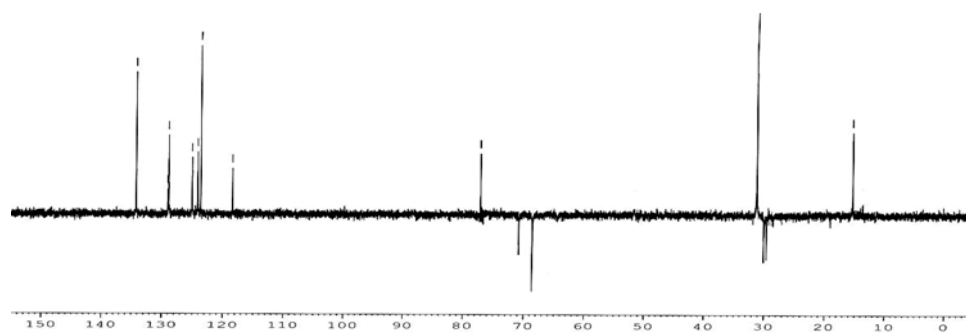


Figura 4.18: Espectro DEPT (500 MHz, CDCl_3 , 298 K) de 92.

B. Análisis conformacional de los dendrímeros G1:

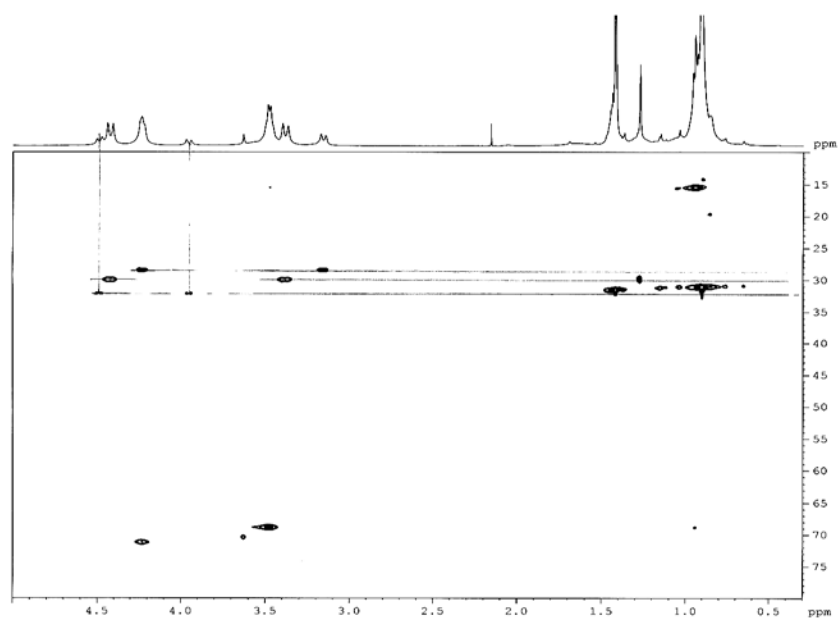


Figura 4.19: Fragmento del espectro de HMQC (500 MHz, CD_2Cl_2 , 263 K) de 28.

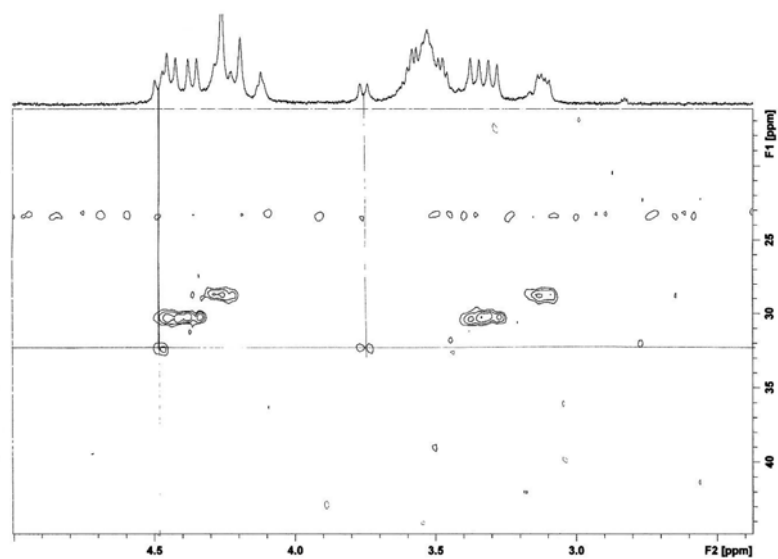


Figura 4.20: Fragmento del espectro de HMQC (500 MHz, $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$, 340 K) de 83.

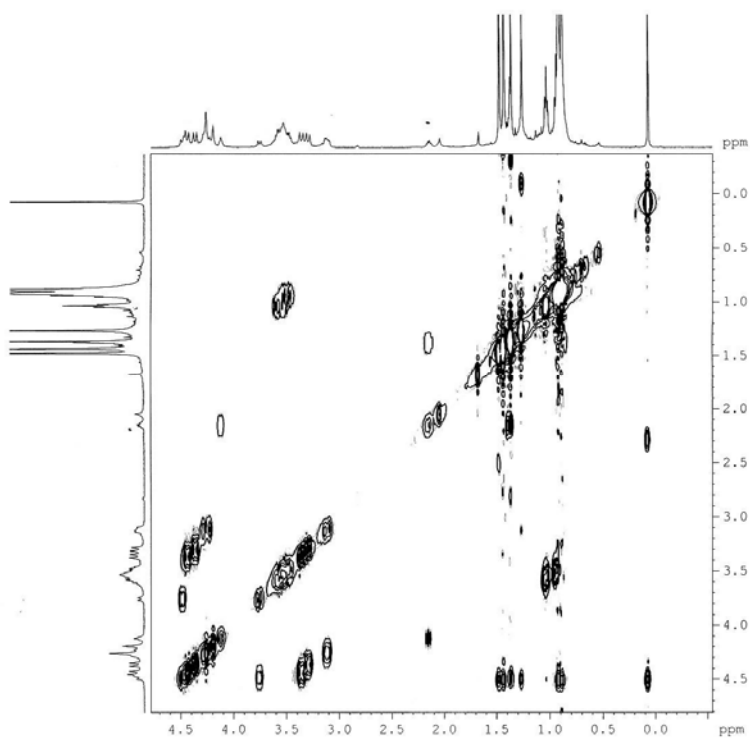


Figura 4.21: Fragmento del COSY (500 MHz, $C_2D_2Cl_4$, 340 K) de 83.

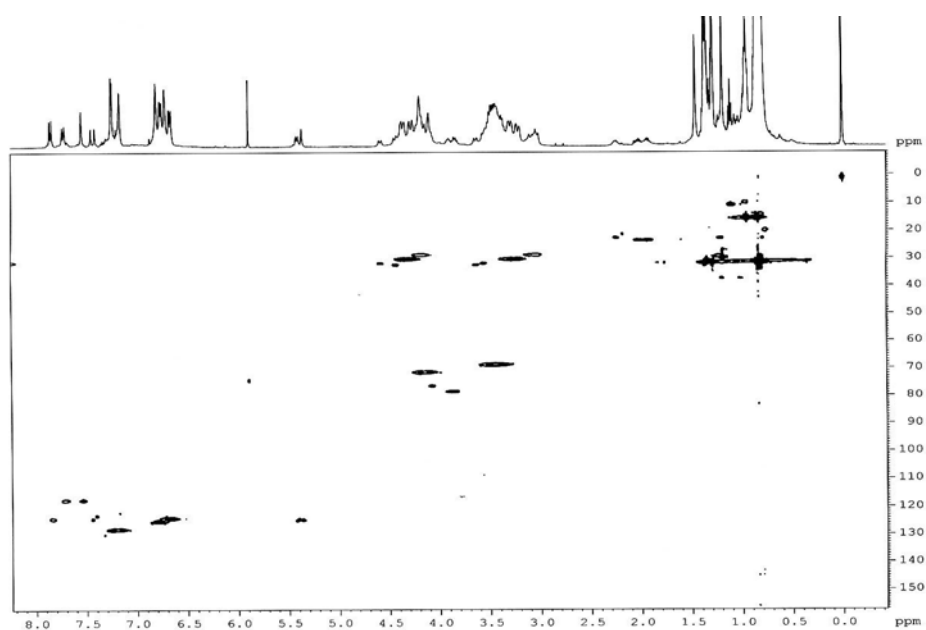


Figura 4.22: Espectro de HMQC (500 MHz, $C_2D_2Cl_4$, 321 K) de 84.

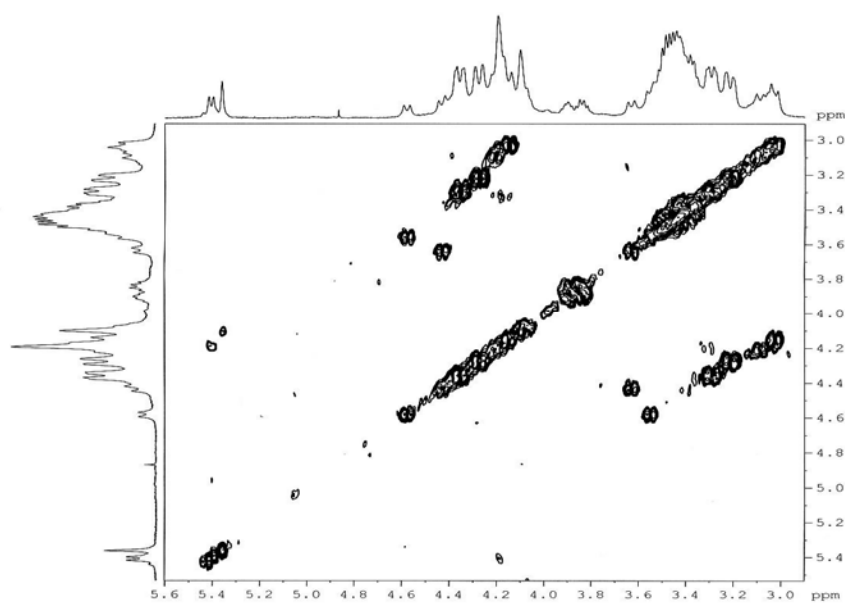


Figura 4.23: Fragmento del COSY (500 MHz, $C_2D_2Cl_4$, 321 K) de 84.

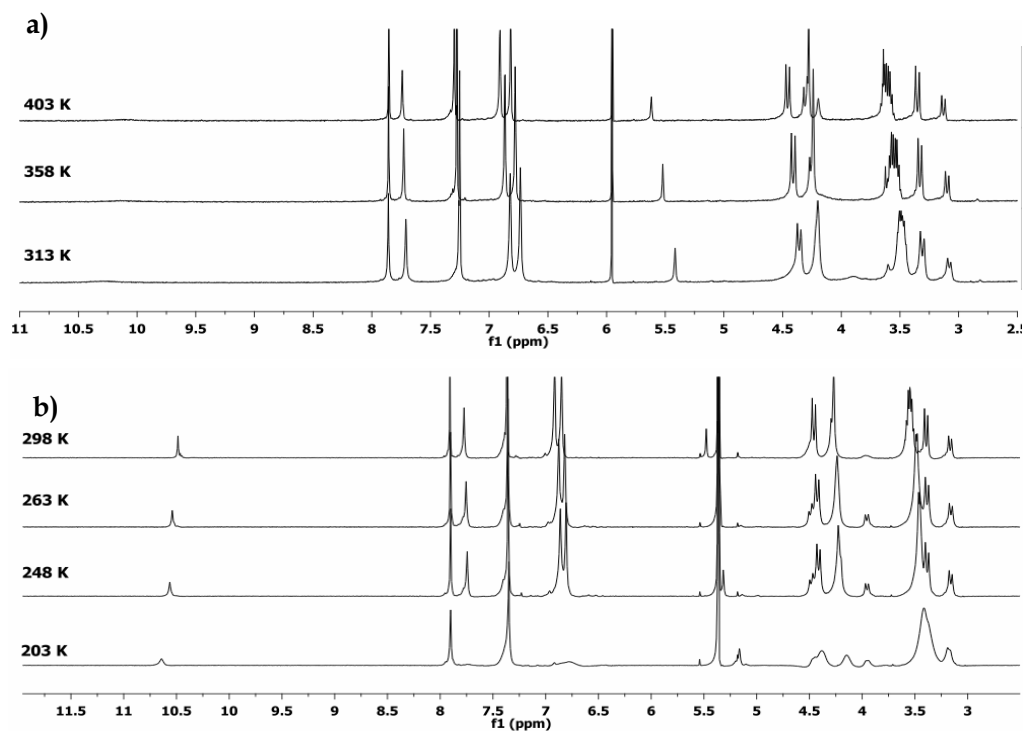


Figura 4.24: Fragmento de los espectros 1H -RMN (500 MHz) a temperatura variable de 28 en a) $C_2D_2Cl_4$, y b) CD_2Cl_2 .

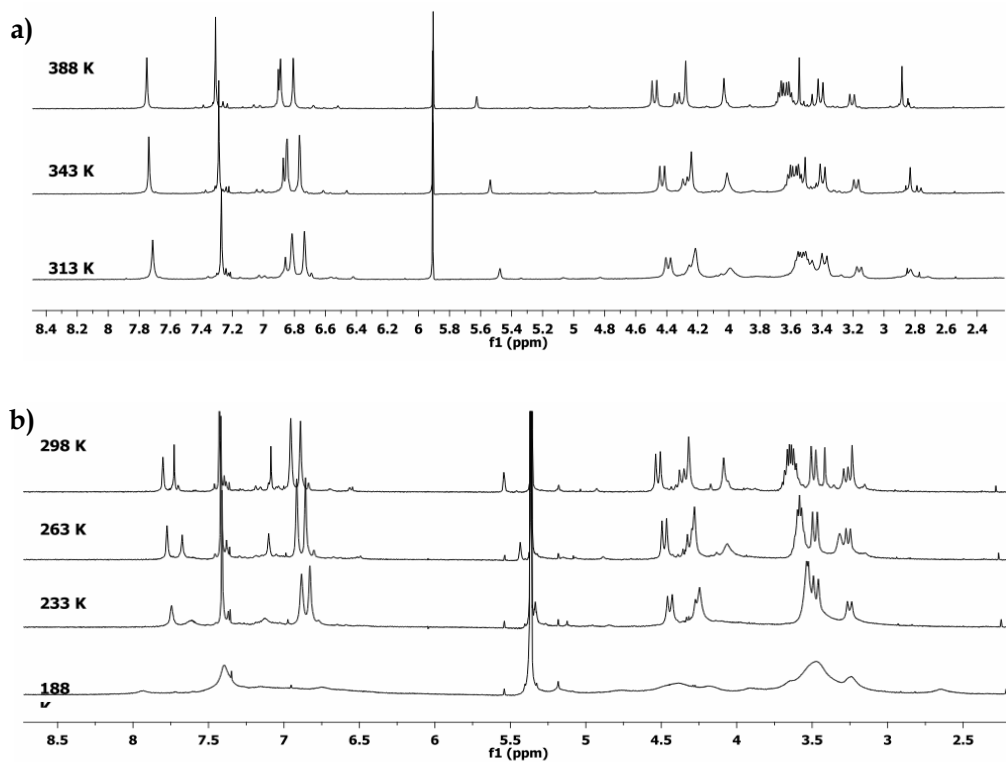
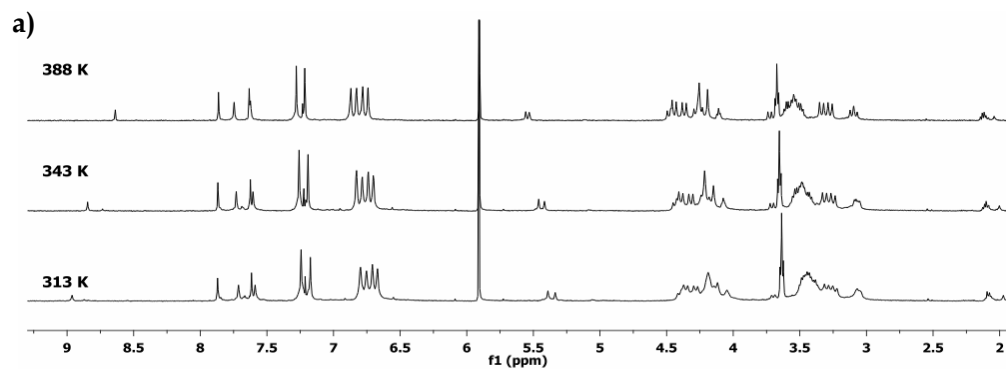


Figura 4.25: Fragmento de los espectros de ^1H -RMN (500 MHz) a temperatura variable de 85 en
a) $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$ y b) CD_2Cl_2 .



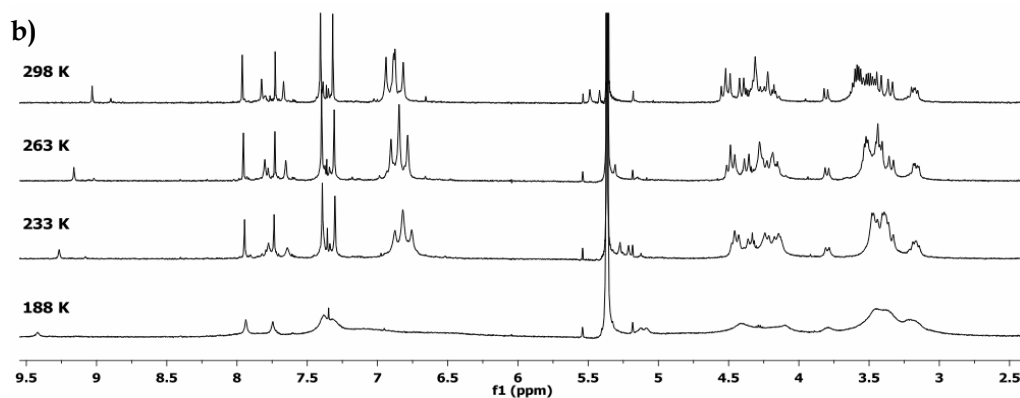


Figura 4.26: Fragmento de los espectros de ^1H -RMN (500 MHz) a temperatura variable de 83 en a) $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$ y b) CD_2Cl_2 .

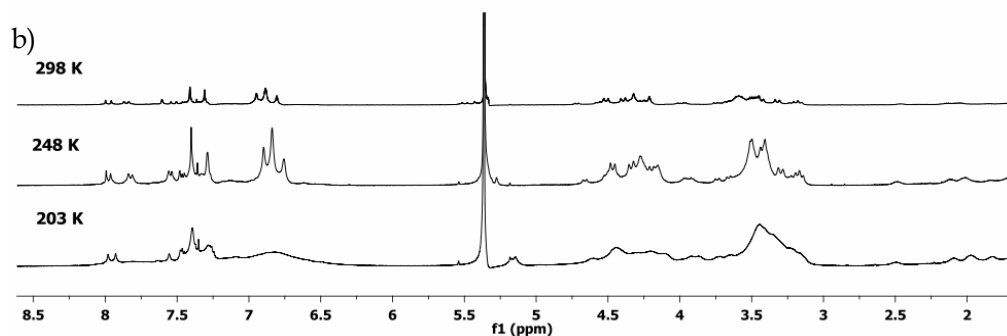
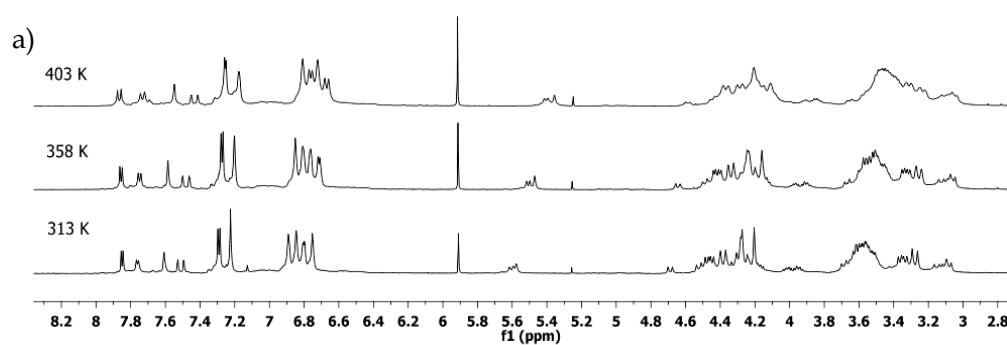


Figura 4.27: Fragmento de los espectros de ^1H -RMN (500 MHz) a temperatura variable de 84 en a) $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$ y b) CD_2Cl_2 de 84.

Perfiles de reacción en el microondas de síntesis

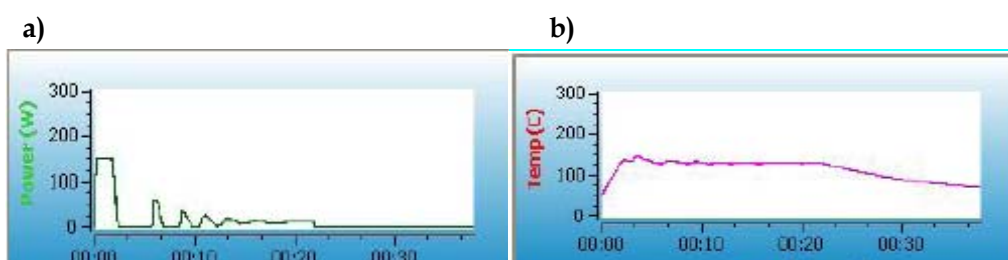


Figura 4.28: Perfiles de reacción observados en el microondas de síntesis de a) potencia y b) temperatura en la reacción de O-alkilación de 96.

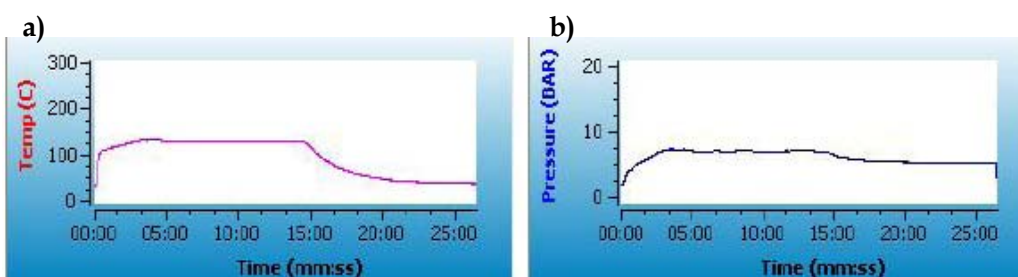


Figura 4.29: Perfiles de reacción observados en el microondas de síntesis de a) temperatura y b) presión, en la reacción de reducción de 101.

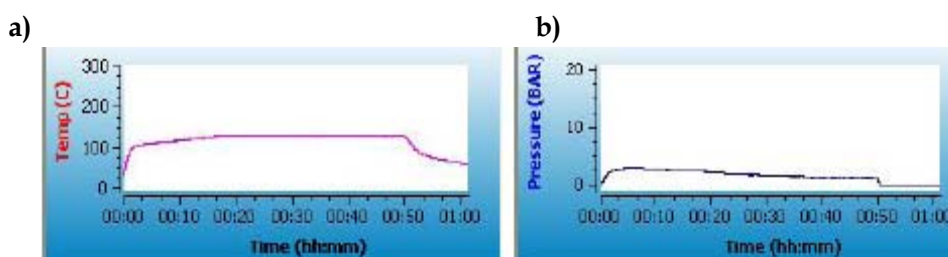


Figura 4.30: Perfiles de reacción observados en el microondas de síntesis de a) temperatura y b) presión en la reacción de O-alkilación de 93.

CAPÍTULO 4

Anexo II: Gráficas de los estudios cinéticos y de reconocimiento molecular

Determinación de las constantes cinéticas

La transformación de una sustancia A en B (como por ejemplo la isomerización), se puede considerar un proceso de primer orden, donde la velocidad de desaparición de A, o de aparición de B, es decir, la variación de la concentración de las especies químicas respecto del tiempo, se pueden expresar como el producto de la constante de velocidad (k_v) por la concentración (ecuación 4.1). Operando se puede llegar a una expresión lineal que relaciona la concentración de A con la constante de velocidad de desaparición (ecuación 4.2):¹

$$A \rightarrow B \Rightarrow \frac{-d[A]}{dt} = k[A] \quad \text{Ecuación 4.1}$$

$$[A] = [A_0]e^{-k_v.t} \Rightarrow \ln \frac{[A]}{[A_0]} = -kt$$

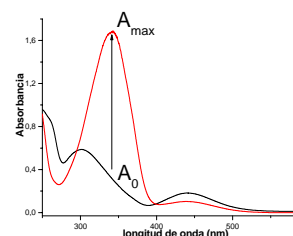
$$\ln[A] = -kt \ln[A] \quad \text{Ecuación 4.2}$$

Cuando se fotoisomeriza un grupo azo al isómero *cis*, y a continuación se deja evolucionar (PSS *cis*→*trans*), la ecuación 4.2 se puede expresar en función de la intensidad de absorción de las diferentes especies, ya que éstas son directamente proporcionales a sus concentraciones. Si se considera que A_{\max} es la absorción correspondiente a un 100% de isómero *trans*, y A_0 la absorción correspondiente al máximo de isómero *cis* alcanzado se puede llegar a:

$$[cis]_t = [cis]_0 \cdot e^{-k_v.t}$$

$$\ln[cis]_t = \ln[cis]_0 - k_v.t \Rightarrow \ln[cis]_t - \ln[cis]_0 = -k_v.t$$

$$\ln\left(\frac{[cis]_t}{[cis]_0}\right) = -k_v.t \Rightarrow \ln\left(\frac{[cis]_0}{[cis]_t}\right) = k_v.t$$



$$\begin{aligned} [cis]_0 &= A_{\max} - A_o \\ [cis]_t &= A_{\max} - A_t \end{aligned} \quad \ln\left(\frac{A_{\max} - A_o}{A_{\max} - A_t}\right) = k_v.t \quad \text{Ecuación 4.3}$$

¹ Espenson, J. H. "Chemical Kinetics and Reaction mechanisms", McGraw-Hill, New York 1981.

La representación gráfica de esta *ecuación 4.3*, frente al tiempo permite obtener mediante un ajuste lineal el valor de la constante de velocidad del proceso.

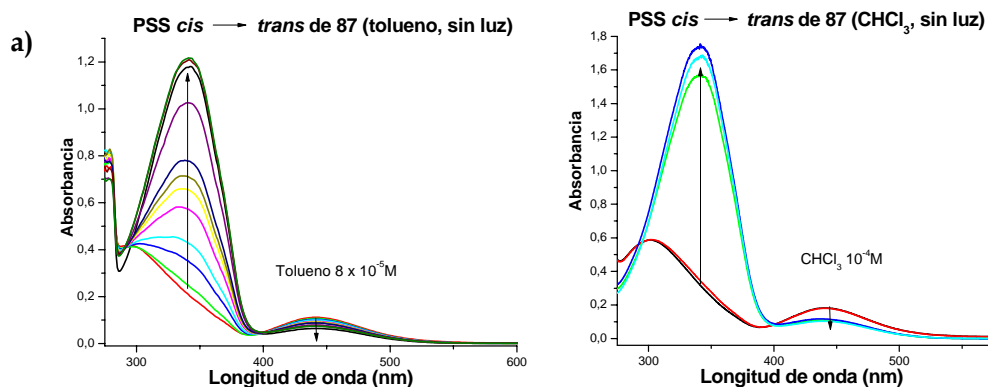
Las constantes cinéticas dependen fuertemente de la temperatura, aumentando normalmente con ella. En el caso de los azoderivados están subordinadas a la acción de la luz, incrementándose cuando el mecanismo es fotoinducido.

Los estudios cinéticos de la evolución PSS *cis*→*trans* llevados a cabo sobre los derivados **87**, **88**, **83**, **84** y **85** se realizaron a 298°C en ausencia y presencia de luz natural, es decir, mediante un mecanismo térmico y fotoinducido respectivamente (Parte experimental: Procedimientos generales). Para el cálculo de las constantes de velocidad por UV-Vis se representó la variación de la intensidad de absorción de la banda correspondiente a la transición π - π^* de los azocompuestos (*ecuación 4.3*) frente al tiempo; y por ^1H -RMN se representó la variación de la integral de las señales correspondientes a los ArH en *orto* y *para* a los grupos azo (*ecuación 4.3*), frente al tiempo.

Datos adicionales de los estudios cinéticos citados en el capítulo 2

I Cálculo de las k_v del proceso PSS *cis*→*trans* por UV-Vis

A- Para los modelos **87**, **88**:



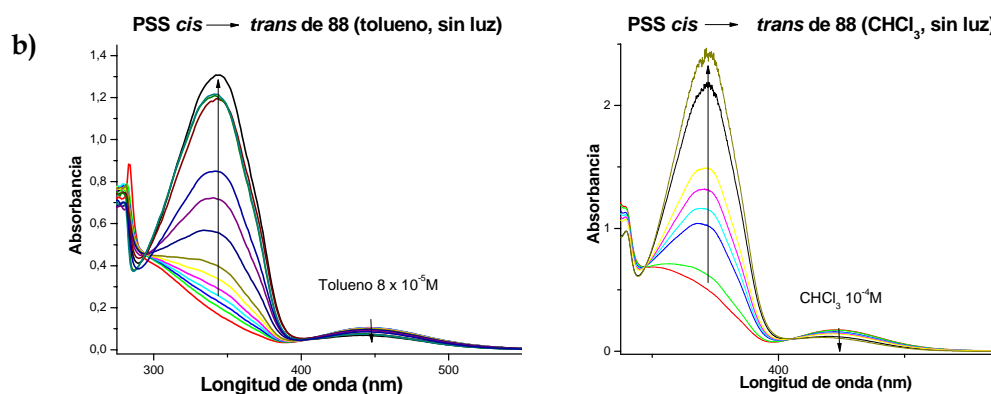
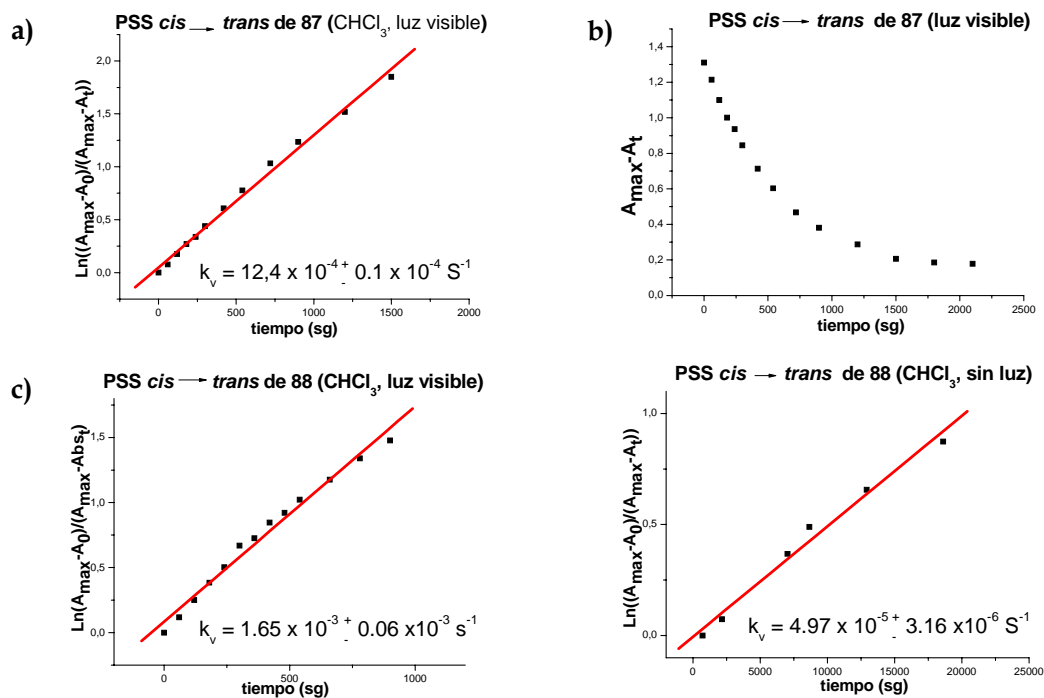


Figura 4.31: Espectros de UV-Vis de la evolución en el tiempo de la transformación PSS *cis*→*trans* en tolueno y CHCl_3 en ausencia de luz de: a) 87 y b) 88.



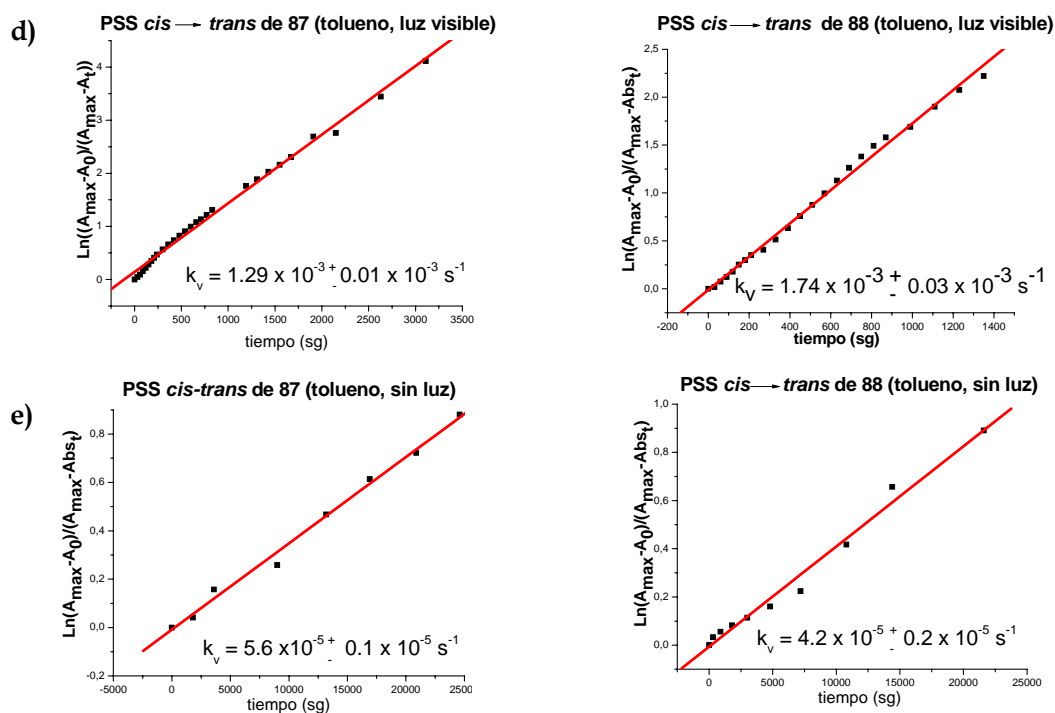
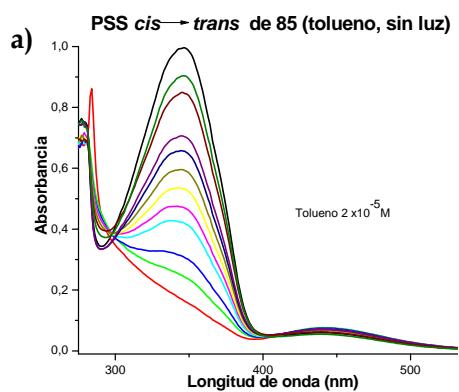


Figura 4.32: Representación gráfica de las cinéticas medidas en UV-Vis de la transformación PSS *cis* → *trans* de 87 y 88, en CHCl_3 [a), c)], y en tolueno [d), e)], mediante mecanismos térmico y fotoinducido.

B. Para los dendrímeros 83, 84 y 85:



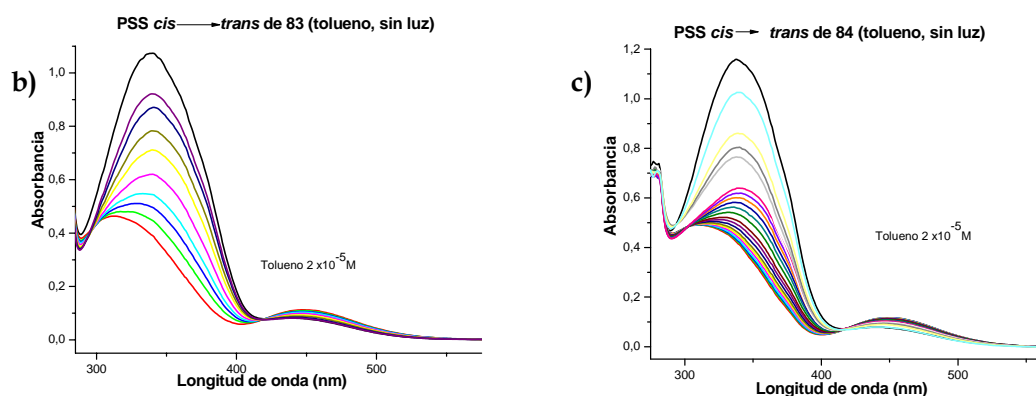
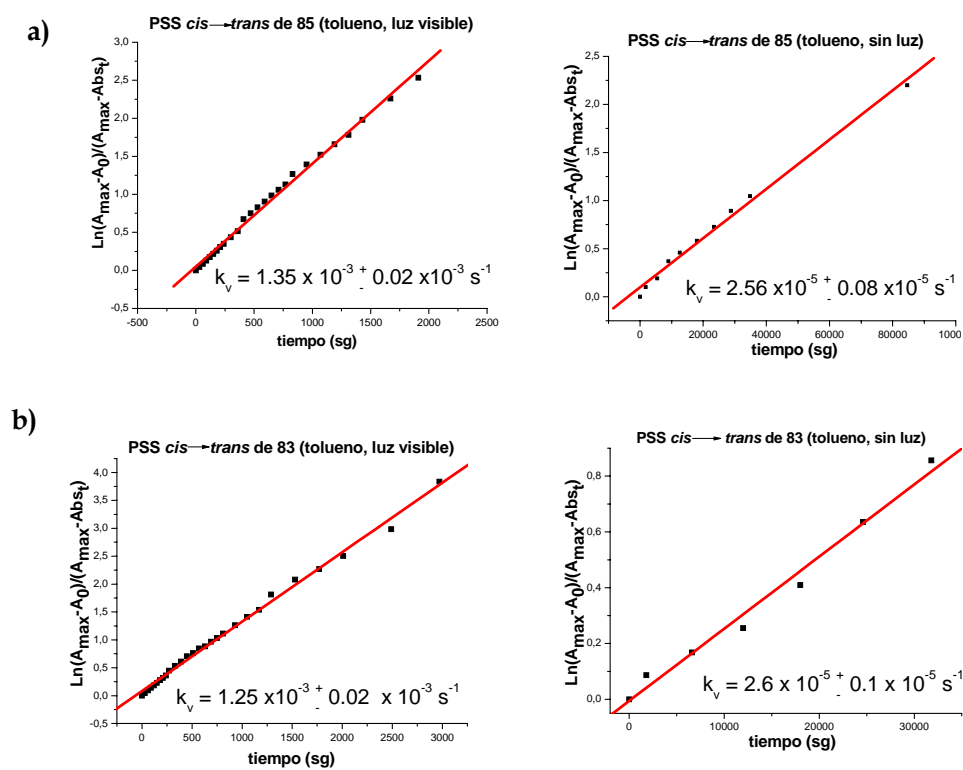


Figura 4.33: Espectros de UV-Vis de la evolución en el tiempo de la transformación PSS *cis* \rightarrow *trans* en tolueno en ausencia de luz de: a) 85 b) 83 y c) 84.



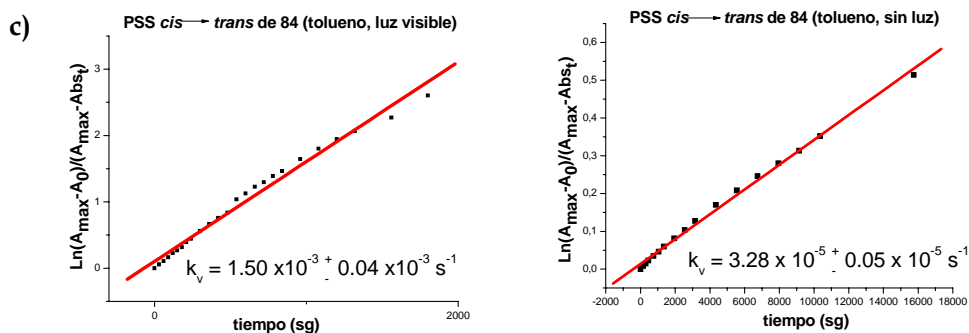


Figura 4.34: Representación gráfica de las cinéticas medidas en UV-Vis de la transformación PSS *cis* → *trans* de a) 85, b) 83 y c) 84 y, en tolueno, mediante mecanismos térmico y fotoinducido.

II Cálculo de las k_v del proceso PSS *cis* → *trans* por ^1H -RMN

A- Para los modelos 87 y 88:

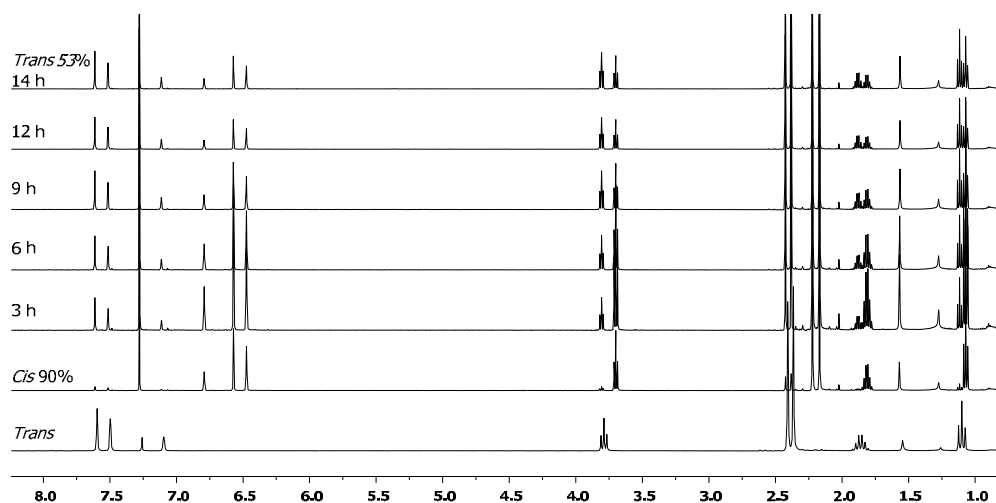


Figura 4.35: Espectros de ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3 , 298 K) de la evolución en el tiempo de la transformación Pss *cis* → *trans* de 87.

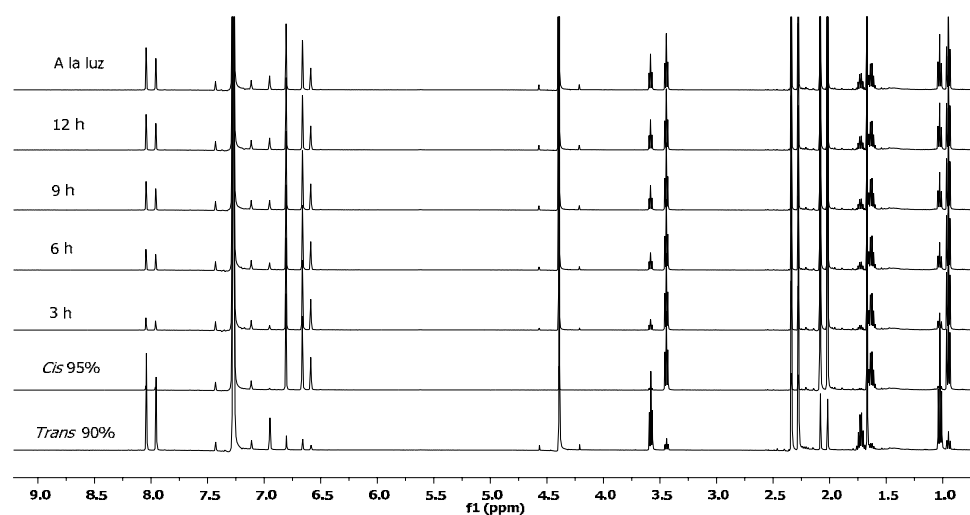


Figura 4.36: Espectros de ^1H -RMN (500 MHz, C_6D_6 , 298 K) de la evolución en el tiempo de la transformación Pss cis \rightarrow trans de 87.

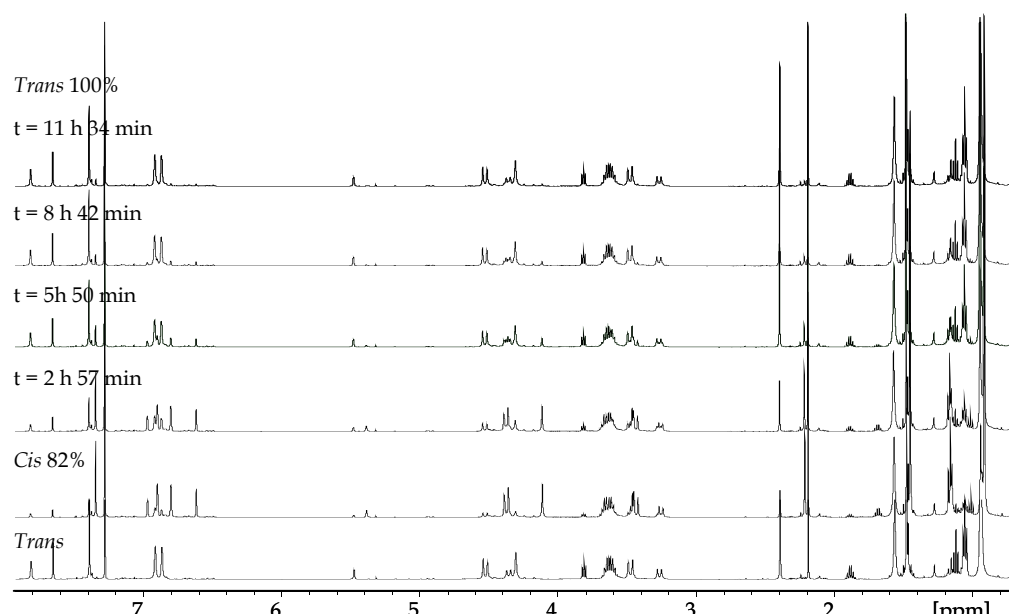


Figura 4.37: Espectros de ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3 , 298 K) de la evolución en el tiempo de la transformación Pss cis \rightarrow trans de 88.

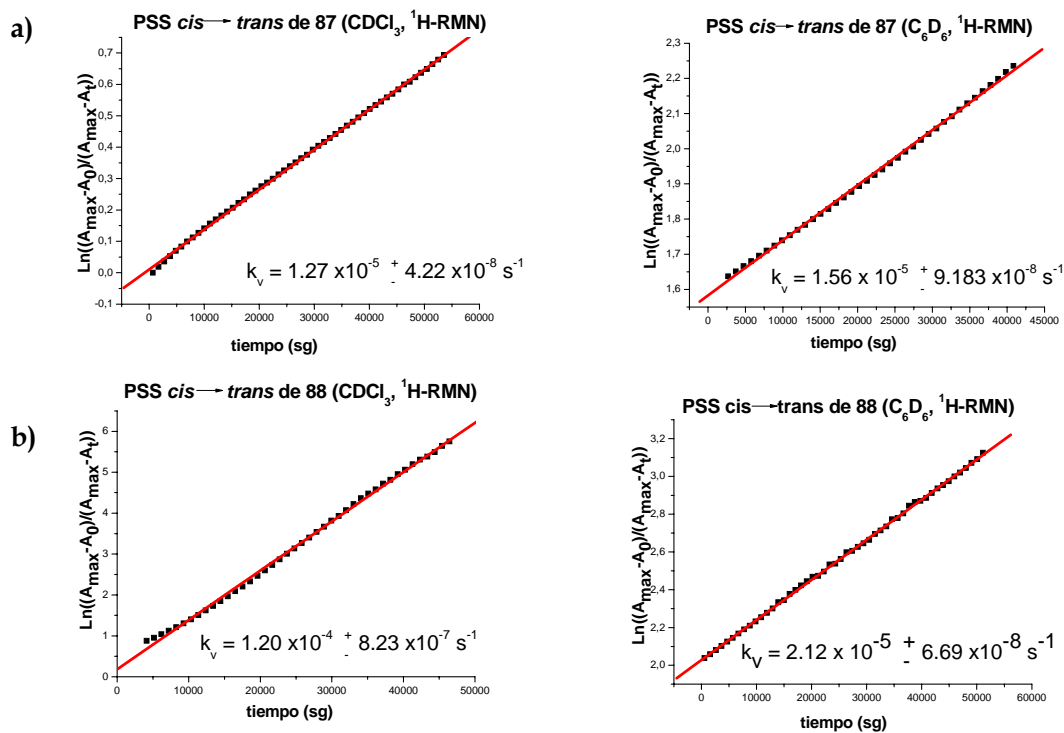


Figura 4.38: Representación gráfica de las cinéticas medidas en ¹H-RMN (500 MHz, 298 K) de la transformación PSS *cis* → *trans* de a) 87 y b) 88 y, en C₆D₆ y CDCl₃ mediante un mecanismo térmico.

B- Para los dendrímeros 83, 84 y 85:

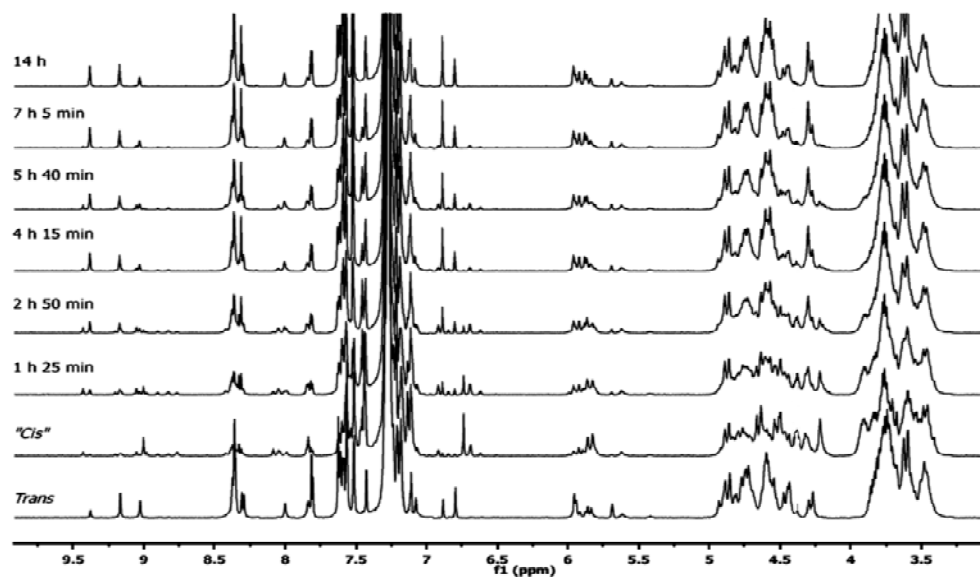


Figura 4.39: Fragmento de los espectros de ^1H -RMN (500 MHz, C_6D_6 , 298 K) de la evolución en el tiempo de la transformación Pss cis \rightarrow trans de 83.

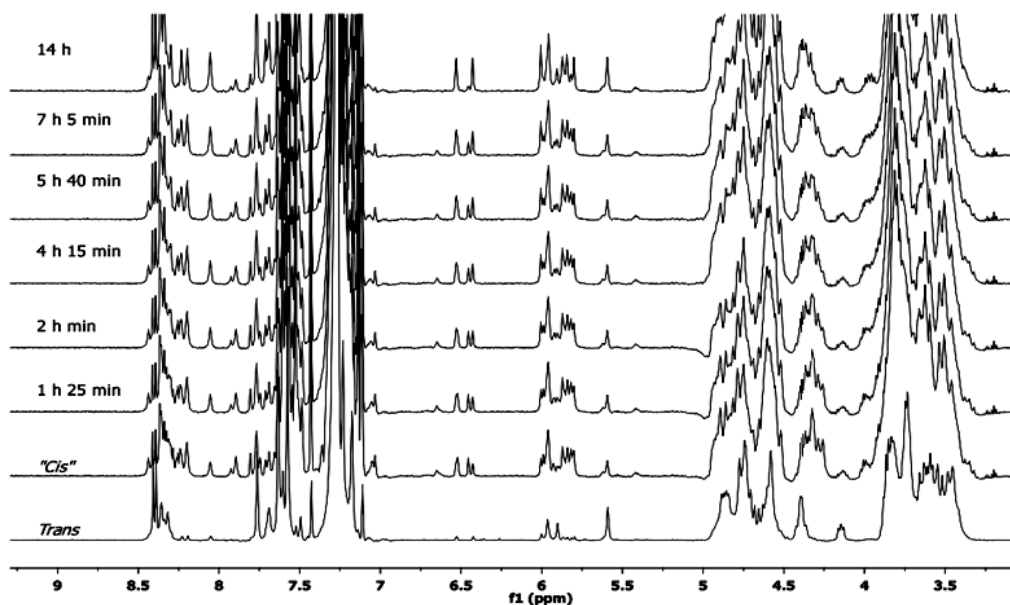


Figura 4.40: Fragmento de los espectros de ^1H -RMN (500 MHz, C_6D_6 , 298 K) de la evolución en el tiempo de la transformación Pss cis \rightarrow trans de 84.

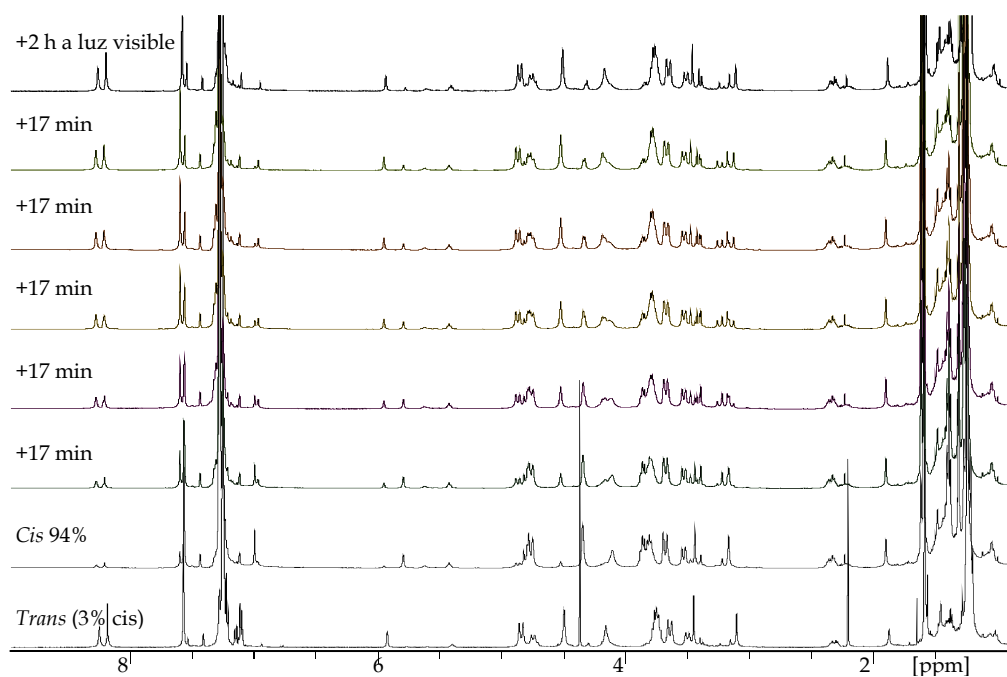
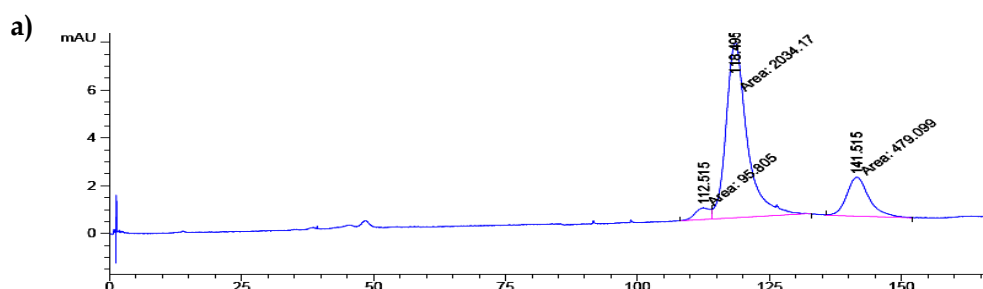


Figura 4.41: Espectros de ^1H -RMN (500 MHz, C_6D_6 , 298 K) de la evolución en el tiempo de la transformación Pss cis \rightarrow trans de 85.

Separación de isómeros cis/tras por HPLC



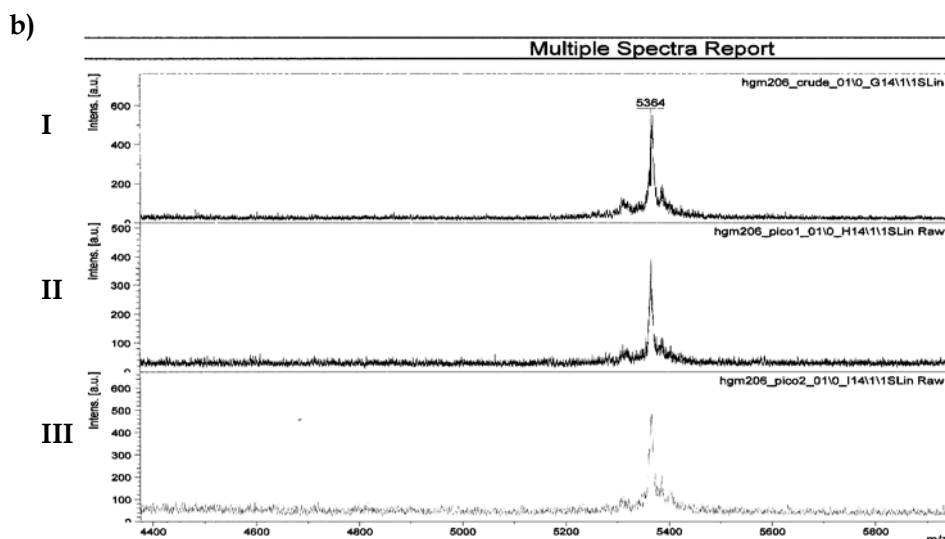


Figura 4.42: Separación por HPLC de los isómeros *cis* y *trans* del compuesto 83: a) Cromatograma, b) muestra inicial (I), picos 1 (*cis*) (II), y c) pico 2 (*trans*) (III).

Determinación de las constantes de asociación

Cuando tiene lugar la formación de un complejo 1:1 entre un receptor y un sustrato se establece el equilibrio

$$R + S \rightleftharpoons RS \Rightarrow k_a = \frac{[RS]}{[R][S]} \text{ Ecuación 4.4}$$

$$[R]_T = [R] + [RS] \text{ Ecuaciones 4.5}$$

$$[S]_T = [S] + [RS]$$

donde la constante de equilibrio de complejación o constante de asociación del complejo, K_a viene definida por la ecuación 4.4, siendo $[R]$, $[S]$ y $[RS]$ las concentraciones en el equilibrio del receptor libre, del sustrato libre y del complejo, respectivamente.

A partir de esta definición (ecuación 4.4) y de los balances de masa del receptor y del sustrato (ecuación 4.5),² se puede expresar la concentración del complejo en el equilibrio como una función de las concentraciones iniciales del receptor y del sustrato así como de la constante de asociación del complejo (ecuación 4.6).

$$[RS] = \frac{\left([R]_T + [S]_T + \frac{1}{K_a}\right) - \sqrt{\left([R]_T + [S]_T + \frac{1}{K_a}\right)^2 - 4[R]_T[S]_T}}{2} \quad \text{Ecuación 4.6}$$

Para evaluar la constante de asociación de un complejo es necesario medir una propiedad física que esté relacionada con las concentraciones relativas de las especies en disolución. Normalmente, esta propiedad suele ser un dato espectroscópico, como el desplazamiento químico de una señal de RMN, o bien la variación de absorbancia en UV-Vis, o de fluorescencia.³

Es recomendable elegir una longitud de onda de forma que sólo uno de los componentes absorba. De acuerdo con la ley de Lambert-Beer, la absorbancia a esta longitud de onda (λ) se podrá expresar mediante la ecuación 4.7. Expresando en esta ecuación [S] en función de [RS] y [S]_T (ecuaciones 4.5) y sustituyendo [RS] por la ecuación 4.6, se obtiene la ecuación 4.8. Donde ΔA_λ es la diferencia de absorbancia observada, y $\Delta \epsilon = \epsilon_{RS(\lambda)} - \epsilon_{R(\lambda)}$. La regresión no lineal de los valores de A_λ medidos en una serie de disoluciones con [S]_T constante y diferentes [R]_T permite calcular $\Delta \epsilon$ y K_a .

$$A_\lambda = \epsilon_{S(\lambda)}[S] + \epsilon_{RS(\lambda)}[RS] \quad \text{Ecuación 4.7}$$

² [R]_T y [S]_T son las concentraciones totales del receptor y del sustrato, respectivamente, mientras que [R], [S] y [RS] son las concentraciones en el equilibrio del receptor libre, sustrato libre y el complejo.

³ Connors, K. A. "Binding Constants, The Measurement of Molecular Complex Stability", Wiley-Interscience, New York 1987.

$$\Delta A_{\lambda} = \Delta \varepsilon \frac{\left([R]_T + [S]_T + \frac{1}{K_a} \right) - \sqrt{\left([R]_T + [S]_T + \frac{1}{K_a} \right)^2 - 4[R]_T[S]_T}}{2} \quad \text{Ecuación 4.8}$$

Cuando la valoración se sigue por $^1\text{H-RMN}$ y las velocidades de formación y destrucción del complejo son rápidas en la escala de tiempo de la resonancia magnética nuclear de protón, el desplazamiento químico observado (δ) en los protones del receptor esta en relación con la población de las especies libres y complejada, según la *ecuación 4.9*. Donde δ es el desplazamiento químico observado, δ_R el correspondiente al receptor sin asociar y δ_{RS} el del complejo. Tomando el valor de $[R]$ de las *ecuaciones 4.5* y sustituyendo en la *ecuación 4.9*, se llega a una expresión del tipo (*ecuación 4.10*):

$$\delta = \delta_R \frac{[R]}{[R]_T} + \delta_{RS} \frac{[RS]}{[R]_T} \quad \text{Ecuación 4.9}$$

$$\Delta \delta = \delta - \delta_R = \Delta \delta_{\text{Sat}} \frac{[RS]}{[R]_T} \quad \text{Ecuación 4.10}$$

En este caso, $\Delta \delta$ es la diferencia entre el desplazamiento químico observado y el del receptor libre, mientras que $\Delta \delta_{\text{Sat}}$ representa la diferencia entre el desplazamiento químico del complejo y el del receptor libre.

Finalmente, sustituyendo en la *ecuación 4.10* el valor de $[RS]$ obtenido a partir de la *ecuación 4.6*, se obtiene una nueva expresión (*ecuación 4.11*) en la que todos los términos se pueden conocer experimentalmente, salvo la constante de asociación del complejo (K_a) y $\Delta \delta_{\text{Sat}}$:

$$\Delta \delta = \Delta \delta_{\text{Sat}} \frac{\left([R]_T + [S]_T + \frac{1}{K_a} \right) - \sqrt{\left([R]_T + [S]_T + \frac{1}{K_a} \right)^2 - 4[R]_T[S]_T}}{2[R]_T} \quad \text{Ecuación 4.11}$$

No obstante, ambas incógnitas pueden ser determinadas mediante regresión no lineal de la *ecuación 4.11*, por la representación de los

desplazamientos observados (δ) frente a las concentraciones del sustrato $[S]_T$, manteniendo constante la concentración del receptor $[R]_T$.⁴

Datos adicionales de los estudios de reconocimiento citados en el capítulo 2

I Estudio de las propiedades de reconocimiento de los azodendrimeros G1 por UV-Vis y fluorescencia.

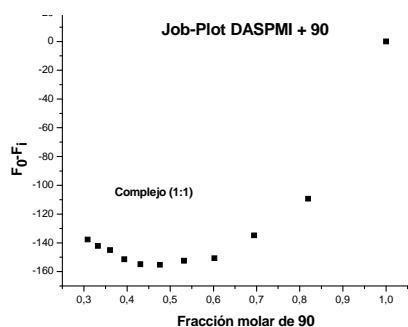
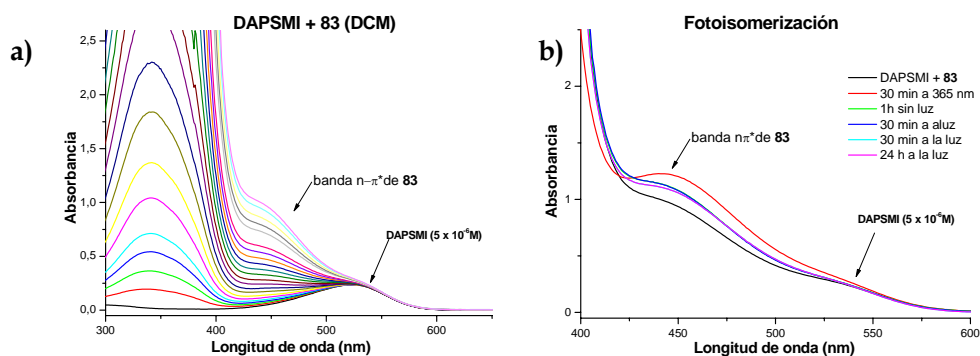


Figura 4.43: Job-plot de 90 y DAPSMI en fluorescencia, en DCM.



⁴ Los valores experimentales de la presente Memoria se analizaron mediante el conjunto de programas estadísticos EQNMR para los datos procedentes de experimentos de RMN y SPECFIT cuando los datos proceden de experimentos de UV-Vis.

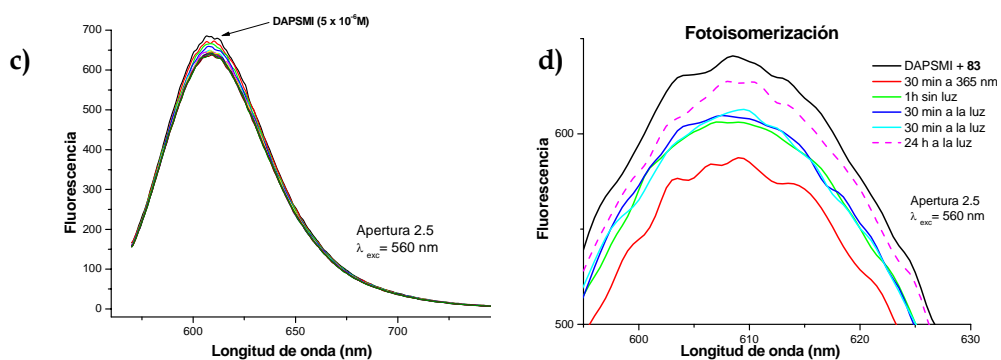


Figura 4.44: Adición de 83 ($5 \times 10^{-4} M$) y DAPSMI ($5 \times 10^{-6} M$) a una disolución DAPSMI ($5 \times 10^{-6} M$), a) espectros de absorción de UV-Vis, b) fotoisomerización en UV-Vis, c) espectros de fluorescencia $\lambda_{exc} 560 nm$, d) fotoisomerización en fluorescencia $\lambda_{exc} 560 nm$.

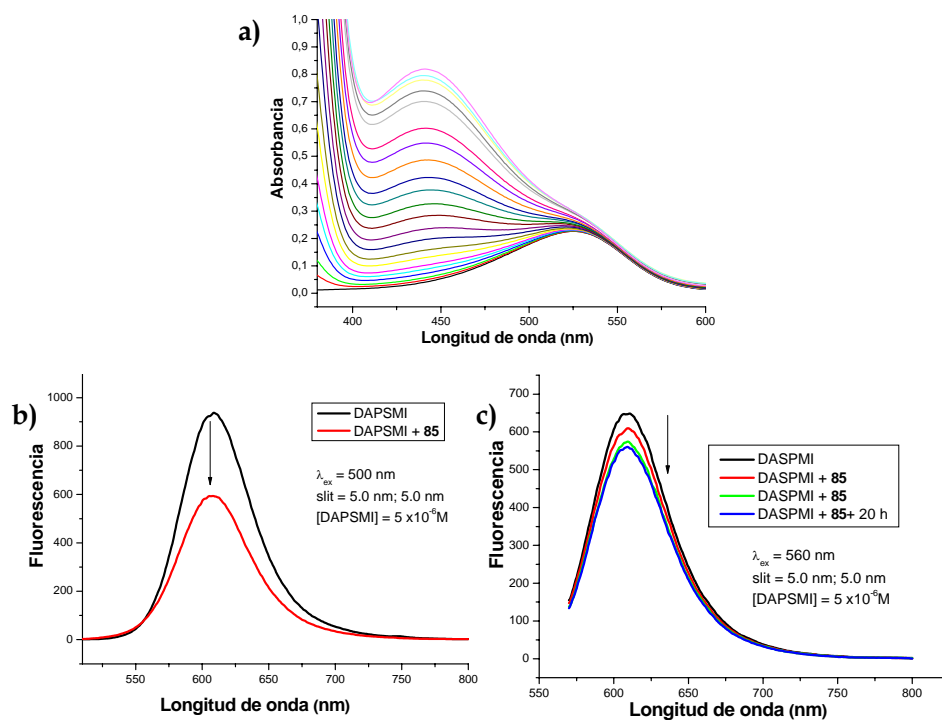


Figura 4.45: Adición de 85 ($5 \times 10^{-4} M$) y DAPSMI ($5 \times 10^{-6} M$) a una disolución DAPSMI ($5 \times 10^{-6} M$), a) espectros de absorción de UV-Vis, b) espectros de fluorescencia $\lambda_{exc} 500 nm$, c) espectros de fluorescencia $\lambda_{exc} 560 nm$.

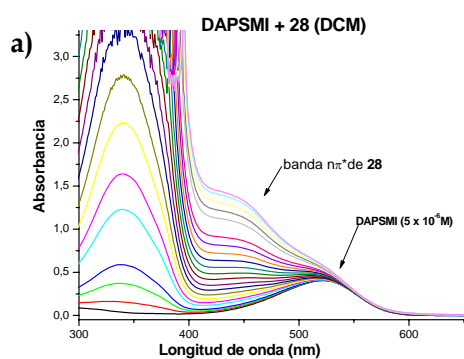


Figura 4.46: Espectros de absorción de UV-Vis de la adición de 28 ($5 \times 10^{-4} \text{M}$) y DAPSMI ($5 \times 10^{-6} \text{M}$) a una disolución DAPSMI ($5 \times 10^{-6} \text{M}$).

II Estudio de las propiedades de reconocimiento molecular de los azodendrimeros G1 por RMN

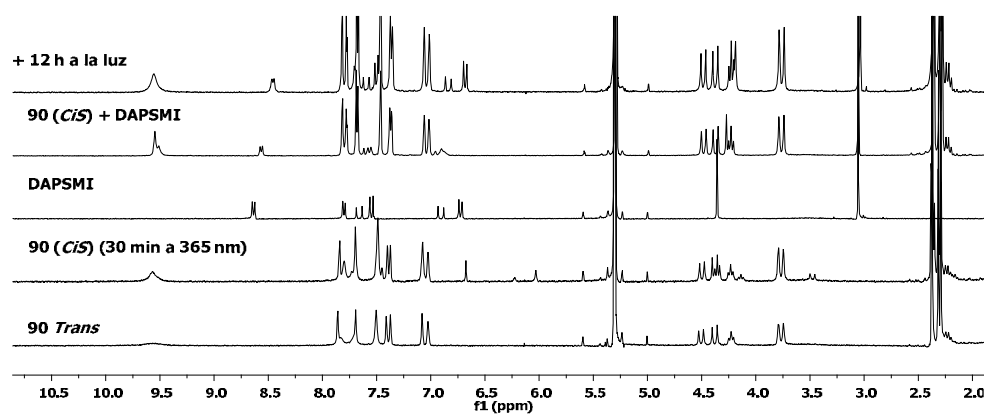


Figura 4.47: Ensayo de complejación de 90 y DAPSMI en ^1H -RMN (300 MHz, CD_2Cl_2 , 298 K), isomerizando previamente 90.

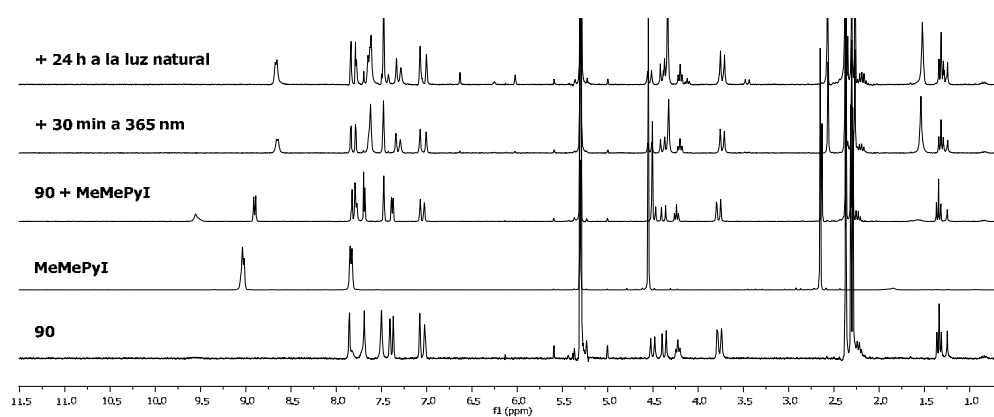


Figura 4.48: Ensayos de complejación de 90 y yoduro de 4-metil-N-metilpiridinio en ^1H -RMN (300 MHz, CD_2Cl_2 , 298 K).

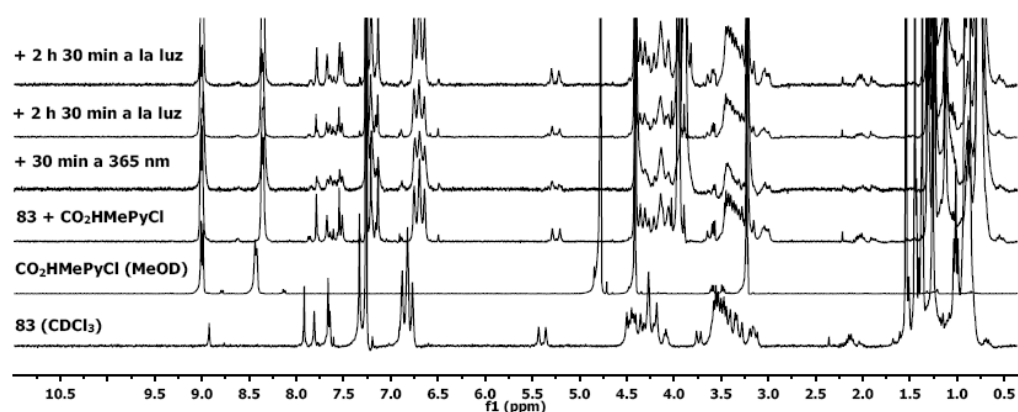


Figura 4.49: Ensayo de complejación de 83 y cloruro de 4-carboxi-N-metilpiridinio en ^1H -RMN (300 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{MeOD}$, 298 K).

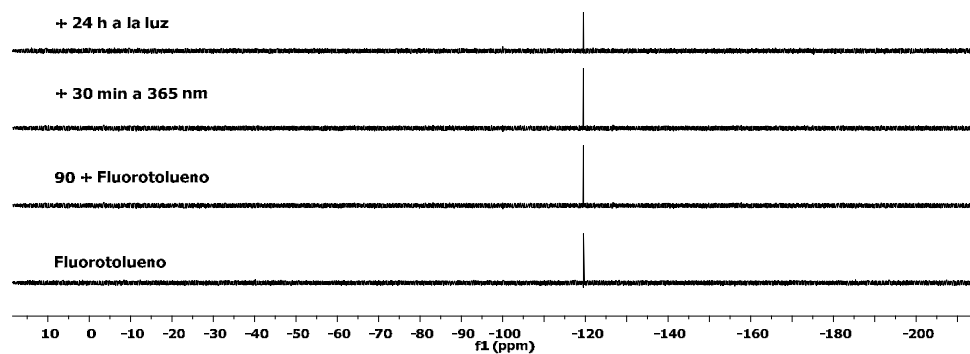


Figura 4.50: Ensayos de complejación de 90 y 4-fluorotolueno en ^{19}F -RMN (282 MHz, CD_2Cl_2 , 298 K).

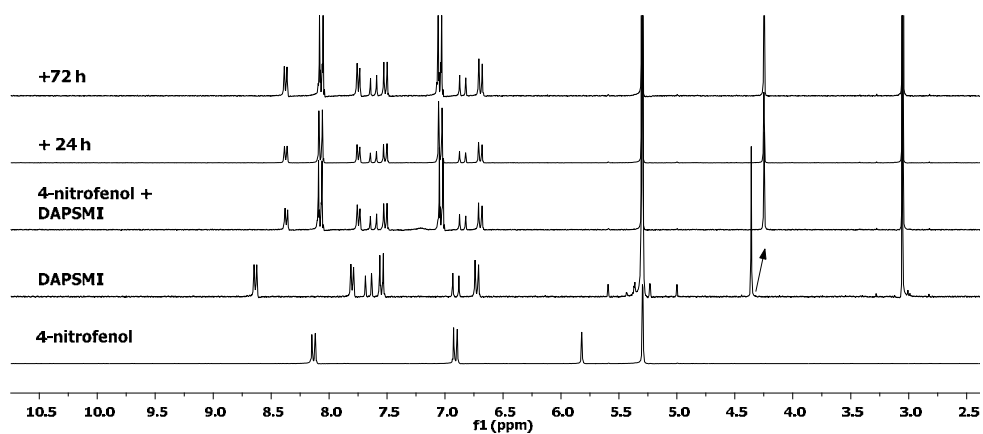


Figura 4.51: Ensayo del efecto del 4-nitrofenol sobre DAPSMI en ^1H -RMN (300 MHz, CD_2Cl_2 , 298 K).

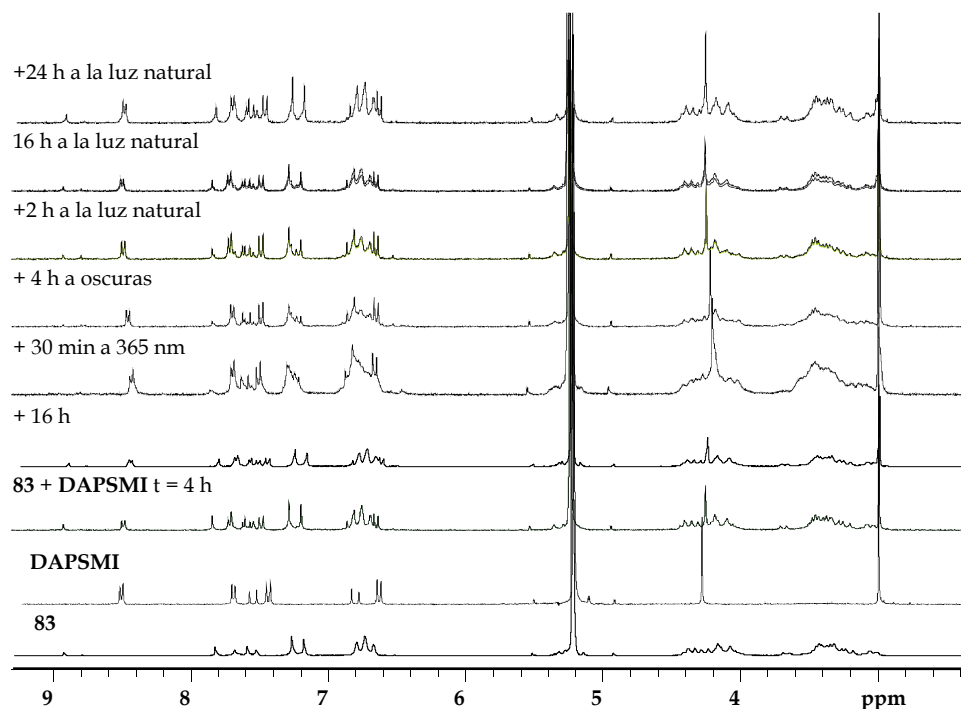


Figura 4.52: Evolución en el tiempo y con luz del los espectros de ^1H -RMN (300 MHz, CD_2Cl_2 , 298 K) de una disolución de 83 y DAPSMI.

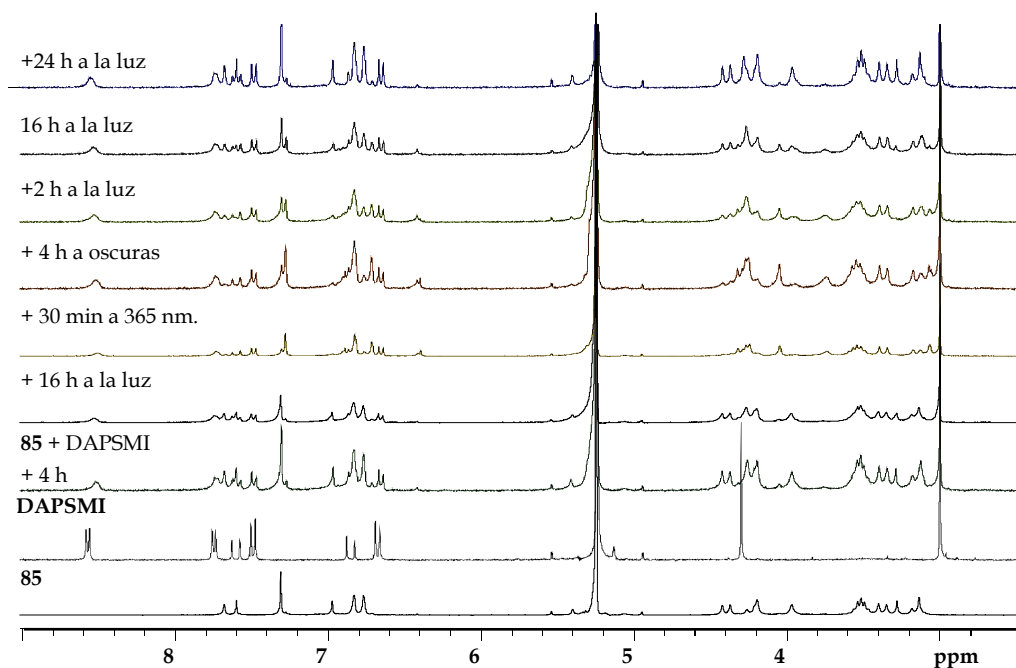


Figura 4.53: Ensayo de complejación de 85 y DAPSMI en ^1H -RMN en (300 MHz, CD_2Cl_2 , 298 K).

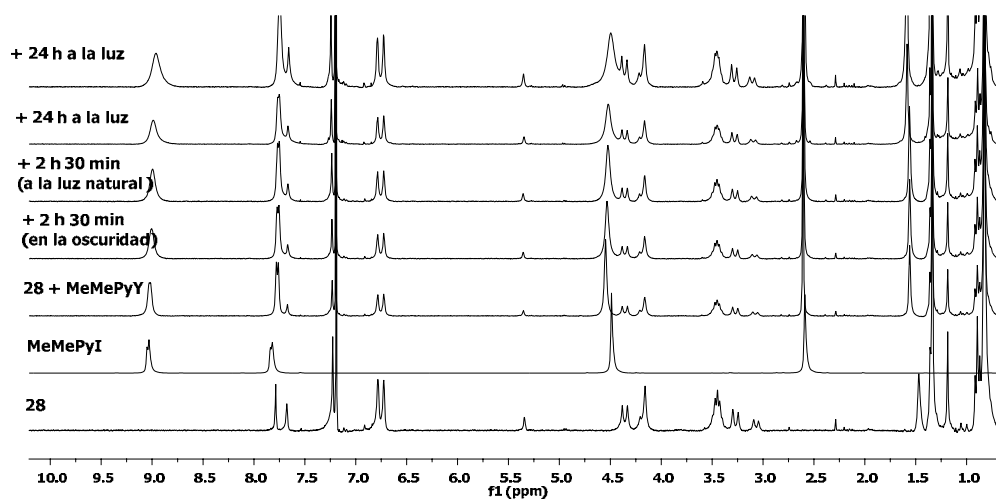


Figura 4.54: Evolución en el tiempo y con la luz de una disolución de 28 y yoduro de 4-metil-N-metilpiridinio en ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3 , 298 K).

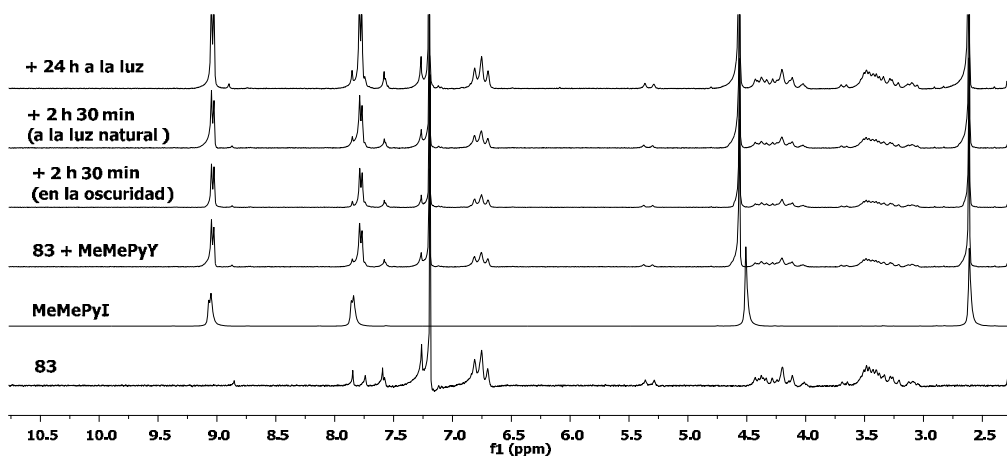


Figura 4.55: Ensayo de complejación de 83 y yoduro de 4-metil-N-metilpiridinio en ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3 , 298 K)

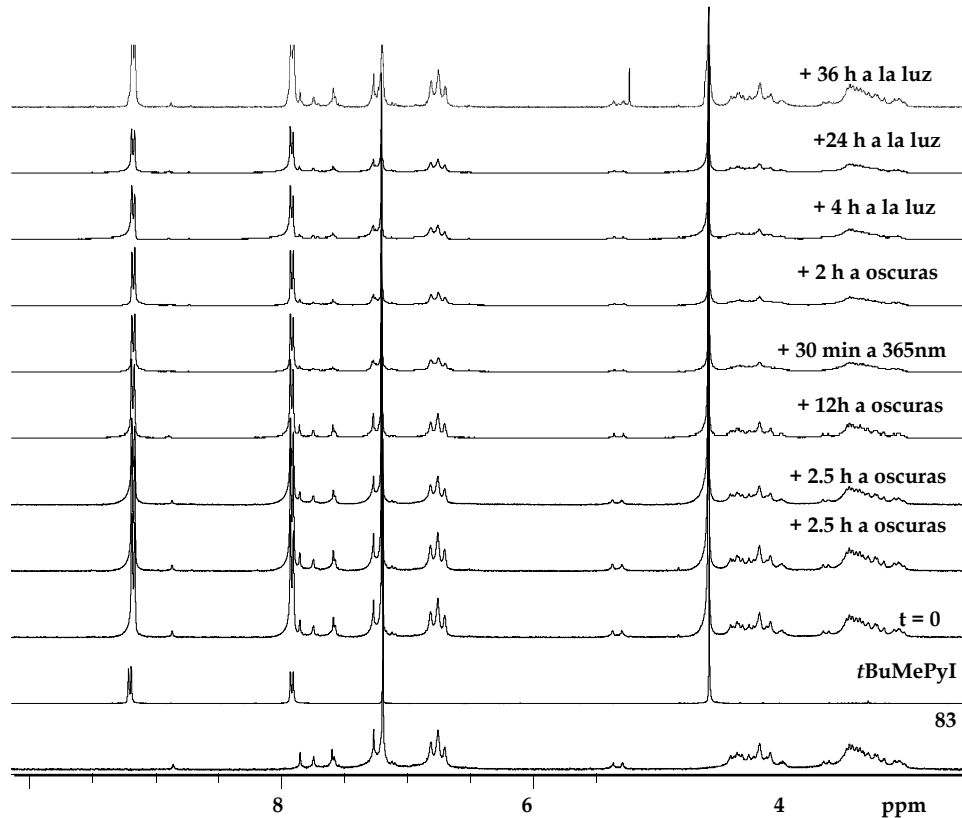


Figura 4.56: Evolución en el tiempo y con la luz de los espectros ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3 , 298 K) de una disolución de 83 y $t\text{BuMePyI}$.

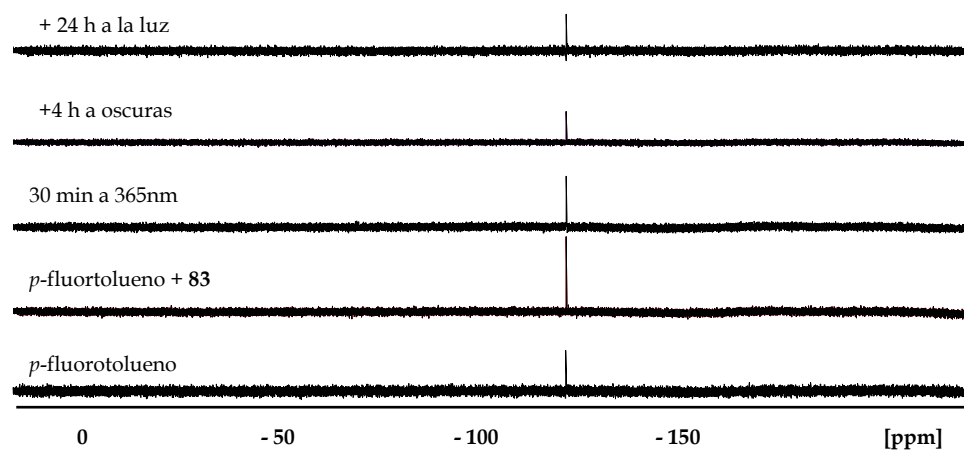
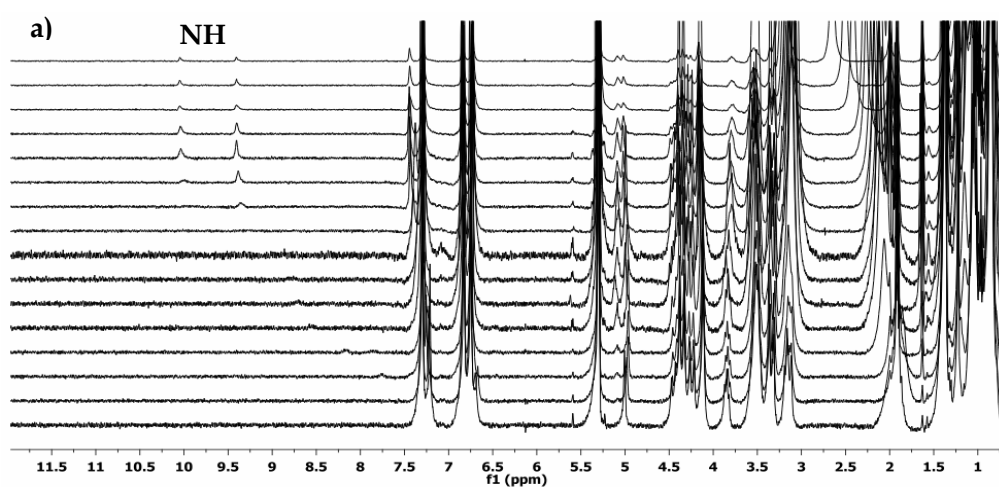


Figura 4.57: Evolución en el tiempo y con luz de los espectros de ^{19}F -RMN (282 MHz, tolueno- d_8 , 298 K) de una disolución de 83 y *p*-fluorotolueno (1:20).

III Estudio de las propiedades de reconocimiento molecular del ureidocalixareno G1 30 por ^1H -RMN



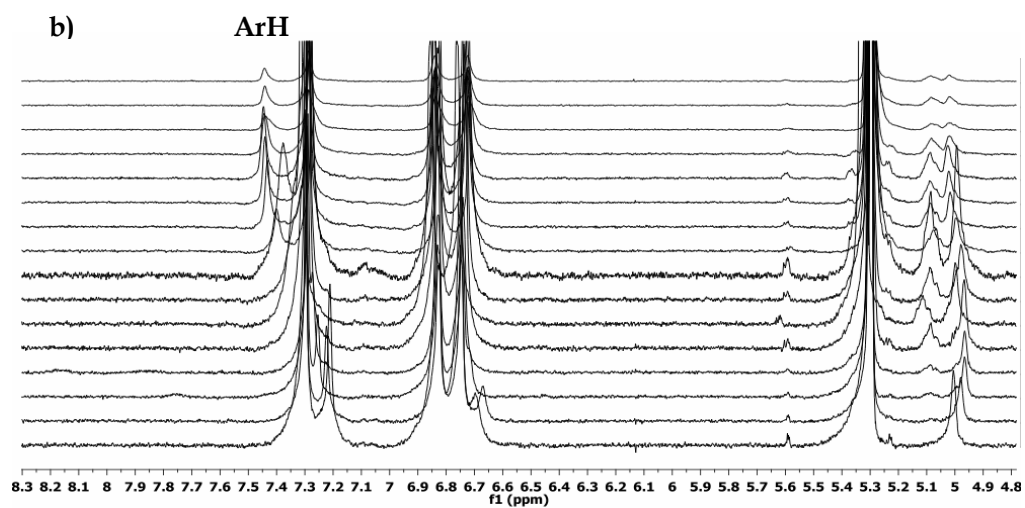


Figura 4.58: Desplazamiento en ¹H-RMN [300 MHz, CD₂Cl₂/CD₃CN (9:1), 298 K] por la adición de una disolución del sustrato (TEA)₂C₄O₄ (26.7 mM) sobre otra de receptor 30 (1 mM) de las señales: a) NH de 30, y b) ArH en orto a las ureas de 30.

CAPÍTULO 4

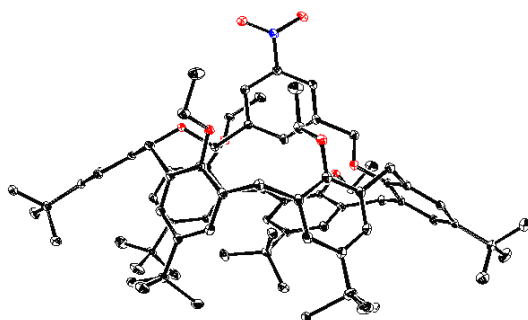
Anexo III: Datos cristalográficos y estructuras de rayos-X

Datos cristalográficos y estructuras de rayos-X

La determinación de las estructuras de rayos-X para los derivados **54**, **97**, y **93** se resolvieron en el Servicio Interdepartamental de Investigación (SIDI) de la Universidad Autónoma de Madrid. La estructura del compuesto **30** se resolvió en el Servicio de rayos-X del Instituto de Investigación Química de Cataluña ICIQ en un difractómetro Bruker-Nonius equipado con un detector de área APPEX 2 4K CCD, un ánodo de rotación FR591 con radiación MoK α , un monocromador Montel mirrows y un dispositivo de baja temperatura Kryoflex (T = 173 K). Programas usados: adquisición de datos Apex2 V. 1.0-22 (Bruker-Nonius 2004), reducción de datos Saint + Versión 6.22 (Bruker-Nonius 2001) y la corrección de la absorción SADABS V. 2.10 (2003). La resolución y refinamiento de la estructura cristalina fue realizada usando métodos directos del SHELXTL Versión 6.10 (Sheldrick, 2000).

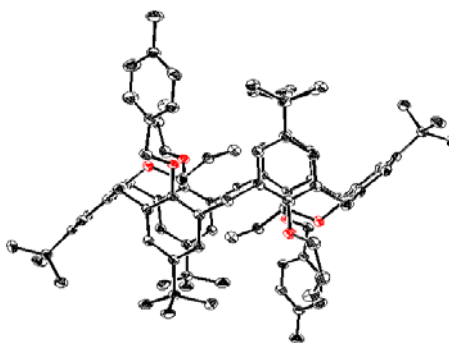
Las estructuras han sido representadas con los programas ORTEP y MERCURY, donde se han omitido los hidrógenos para mayor claridad de las imágenes.

Compuesto 54:

Conformación *cono*

Fórmula Empírica	C ₈₆ H ₁₁₂ Cl ₈ N O ₈
Fórmula molecular	1571.37
Temperatura (K)	100(2)
Longitud de onda (Å)	1.54178
Sistema cristalino	Triclínico
Grupo espacial	P-1
a (Å)	13.8747(3)
b (Å)	17.3039(3)
c (Å)	20.3235(4)
α, β, γ	68.4740(10), 76.6560(10), 68.5970(10)
Volumen (Å ³)	4199.51(14)
Z	2
Densidad(calculada) (mg/m ³)	1.243
Coefficiente de absorción (mm ⁻¹)	2.873
F(000)	1670
Dimensiones del cristal (mm ³)	0.20 x 0.08 x 0.06
Rango de θ para los datos (°)	2.35 - 70.65
Rango de índices (h,k,l)	-16:16, -20:20, -24:24
Número de reflexiones	27234
Reflexiones independientes	14045 [R(int) = 0.0451]
Corrección de la absorción	YES, SADABS v. 2.03
Datos/ condiciones /parámetros	14045 / 0 / 867
Método de refinamiento	Full-matrix least-sq. on F ²
Goodness-of-fit on F ²	1.062
Final R / wR2 [I>2sigma(I)]	0.0726, 0.2070
R / wR2 (todos los datos)	0.0906, 0.2207
Min/max resd. dens. (e/Å ³)	0.648 y -0.288

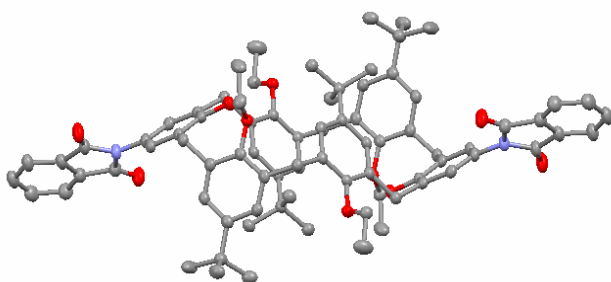
Compuesto 97:

Conformación 1,2,3 *alternada*

Fórmula Empírica	C ₉₈ H ₁₂₀ Cl ₈ O ₆
Masa molecular	1677.54
Temperatura (K)	100(2)
Longitud de onda (Å)	1.54178
Sistema cristalino	Triclínico
Grupo espacial	P-1
a (Å)	14.9434(2)
b (Å)	14.97570(10)
c (Å)	22.7799(2)
α, β, γ	81.1580(10), 73.2470(10), 87.5400(10)
Volumen (Å ³)	4823.48(8)
Z	2
Densidad(calculada) (mg/m ³)	1.155
Coeficiente de absorción (mm ⁻¹)	2.514
F(000)	1784
Dimensiones del cristal (mm ³)	0.25 x 0.20 x 0.06
Rango de θ para los datos (°)	2.05 - 70.54
Rango de índices (h,k,l)	-18:17, -17:17, -27:26
Número de reflexiones	49206
Reflexiones independientes	17430 [R(int) = 0.0326]
Corrección de la absorción	YES, SADABS v. 2.03
Datos/ condiciones /parámetros	17430 / 0 / 1081
Método de refinamiento	Full-matrix least-sq. on F ²
Goodness-of-fit on F ²	1.082
Final R / wR2 [I>2sigma(I)]	0.0802, 0.2216
R / wR2 (todos los datos)	0.0885, 0.2300
Min/max resd. dens. (e/Å ³)	1.690 y 1.575

Compuesto 93:

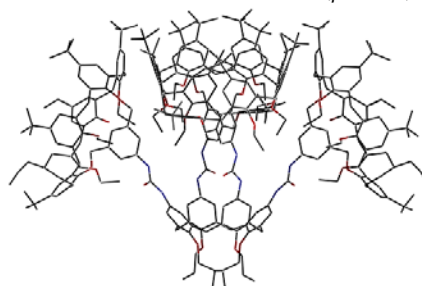
Conformación 1,2,3 alternada



Fórmula Empírica	C ₈₂ H ₉₀ N ₂ O ₁₀
Masa molecular	1618.06
Temperatura (K)	100(2)
Longitud de onda (Å)	1.54178
Sistema cristalino	Triclinico
Grupo espacial	P-1
a (Å)	10.0707(7)
b (Å)	11.6901(8)
c (Å)	17.5009(12)
α, β, γ	105.563(2), 94.488(2), 92.401(2)
Volumen (Å ³)	1974.5(2)
Z	1
Densidad(calculada) (mg/m ³)	1.361
Coefficiente de absorción (mm ⁻¹)	3.708
F(000)	846
Dimensiones del cristal (mm ³)	0.25 x 0.25 x 0.20
Rango de θ para los datos (°)	2.63 - 67.41
Rango de índices (<i>h,k,l</i>)	-10:11, -13:13, -20:20
Número de reflexiones	17683
Reflexiones independientes	6722 [R(int) = 0.0299]
Corrección de la absorción	Semi-empirical from equivalents
Datos/ condiciones/ parámetros	6722 / 0 / 493
Método de refinamiento	Full-matrix least-sq. on F ²
Goodness-of-fit on F ²	1.032
Final R / wR2 [I > 2sigma(I)]	0.0421, 0.1108
R / wR2 (todos los datos)	0.0519, 0.1190
Min/max resd. dens. (e/Å ³)	0.287 y 0.233

Compuesto 30: Estructura 30b

Conformación del núcleo *cono (pinched)*



Fórmula Empírica	C ₃₇₂ H ₄₆₈ N ₈ O ₃₂
Fórmula Masa	5563.54
Temperatura (K)	100(2) K
Longitud de onda (Å)	0.71073
Sistema cristalino	Monoclinico
Grupo espacial	C2/c
a (Å)	34.2509(15)
b (Å)	39.8239(18)
c (Å)	27.5132(12)
α, β, γ	90°, 94.105(2)°, 90°
Volumen (Å³)	37432(3)
Z	4
Densidad (calculada) (mg/m³)	0.987
Coeficiente de absorción (mm⁻¹)	0.062 mm ⁻¹
F(000)	12048
Dimensiones del cristal (mm³)	0.40 x 0.20 x 0.05
Rango de θ para los datos (°)	2.45 a 23.36°
Rango de índices (h,k,l)	-38:38, -44:44, -30:30
Número de reflexiones	248364
Reflexiones independientes	27050 [R(int) = 0.1473]
Corrección de la absorción	SADABS (Bruker-Nonius)
Datos/ condiciones /parámetros	27050 / 22 / 1948
Transmitancia max. Y min.	0.9969 y 0.9758
Método de refinamiento	Full-matrix least-sq. on F ²
Goodness-of-fit on F²	1.600
Final R / wR2 [I>2sigma(I)]	0.1288, 0.2961
R / wR2 (todos los datos)	0.1954, 0.3183
Min/max resd. dens. (e/Å³)	0.354 y -0.372

